

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carmustine Accord 100 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg karmustin.

Etter rekonstituering og fortynning (se pkt. 6.6) inneholder 1 ml oppløsning 3,3 mg karmustin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 3 ml vannfri etanol (tilsvarende 2,37 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Lysegule, tørre flak eller tørr, størknet masse.

Oppløsningsvæske: Klar, fargeløs oppløsning.

pH og osmolaritet for fortynnede, bruksklare infusjonsvæsker er

pH: 3,2 til 7,0 [fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning normal saltløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning].

Osmolalitet: 340 til 400 mOsmol/kg [fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning].

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Karmustin er indisert hos voksne ved følgende ondartede neoplasmer, som monoterapi eller i kombinasjon med andre antineoplastiske midler og/eller annen terapeutisk behandling (stråling, kirurgi):

- Hjernesvulster (glioblastom, hjernestammegliomer, medulloblastom, astrocytom og ependymom), hjernemetastaser Sekundær behandling ved non-Hodgkins lymfom og Hodgkins sykdom
- Svulster i mage-tarm-kanal
- Malignt melanom i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler
- som forbehandling (kondisjonering) før autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HPCT) ved maligne hematologiske sykdommer (Hodgkins sykdom / Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Carmustine Accord skal kun administreres av spesialister med erfaring innen kjemoterapi og under adekvat medisinsk tilsyn.

Dosering:

Startdoser

Den anbefalte dosen av Carmustine Accord som monoterapi hos tidligere ubehandlede pasienter er 150 til 200 mg/m² intravenøst hver 6. uke. Dette kan gis som en enkeltdose eller fordelt på daglige infusjoner som 75 til 100 mg/m² på to påfølgende dager.

Når Carmustine Accord brukes i kombinasjon med andre myelosuppressive legemidler eller hos pasienter med redusert benmargsreserve, skal dosene justeres i samsvar med pasientens hematologiske profil, som vist nedenfor.

Overvåking og påfølgende doser

Det skal ikke gis et nytt regime med Carmustine Accord før sirkulerende blodceller har returnert til akseptable nivåer (trombocytter over 100 000/mm³, leukocytter over 4000/mm³), og dette er vanligvis etter seks uker. Blodstatus skal overvåkes hyppig, og nye regimer skal ikke gis før etter seks uker på grunn av forsinket hematologisk toksisitet.

Påfølgende doser etter startdosen skal justeres i henhold til pasientens hematologiske respons på forrige dose, ved både monoterapi og kombinasjonsbehandling med andre myelosuppressive legemidler. Følgende plan anbefales som en veiledning til dosejustering:

Tabell 1

<i>Nadir etter forrige dose</i>		<i>Prosentandel av forrige dose som skal gis</i>
<i>Leukocytter/mm³</i>	<i>Trombocytter/mm³</i>	
> 4000	> 100 000	100 %
3000–3999	75 000–99 999	100 %
2000–2999	25 000–74 999	70 %
< 2000	< 25 000	50 %

I tilfeller hvor nadir etter startdose ikke er i samme rad for leukocytter og trombocytter (f.eks. leukocytter > 4000 og trombocytter < 25 000), skal verdien som gir lavest prosentandel av forrige dose benyttes (f.eks. ved trombocytter < 25 000 gis maksimalt 50 % av forrige dose).

Det er ingen grenser for hvor lenge karmustinbehandling kan gis. Hvis svulsten forblir uhelbredelig eller det oppstår alvorlige eller uakseptable bivirkninger, skal karmustinbehandling avbrytes.

Forbehandling før HPCT

Karmustin gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutika hos pasienter med maligne hematologiske sykdommer før HPCT med en dose på 300 - 600 mg/m² intravenøst.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Karmustin er kontraindisert hos barn og ungdom < 18 år (se pkt. 4.3)

Eldre

Generelt bør dosevalg hos en eldre pasient foretas med forsiktighet, vanligvis startes i nedre ende av doseområdet, reflektere høyere frekvens av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og ta hensyn til samtidig sykdom eller behandling med andre legemidler. Fordi eldre pasienter er mer utsatt for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør det utvises forsiktighet ved dosevalg. Den glomerulære filtrasjonshastigheten bør overvåkes og dosen reduseres i henhold til dette.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør dosen av Carmustine Accord reduseres hvis den glomerulære filtrasjonshastigheten er redusert.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og videre fortynning.

Etter rekonstituering av pulver med medfølgende steril oppløsningsvæske (3 ml hetteglass), skal en oppløsning tilberedes ved å tilsette ytterligere 27 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, hvilket resulterer i et gulaktig konsentrat. Konsentratet skal fortynnes ytterligere med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 500 ml glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning.

Bruksklar infusjonsvæske, oppløsning skal så administreres umiddelbart som intravenøst drypp over en én- til to-timersperiode, beskyttet mot lys. For å forhindre svie og smerter på injeksjonsstedet skal varigheten av infusjonen ikke være mindre enn én time. Injeksjonsstedet skal overvåkes under administrering.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre nitrosoureaforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig benmargsdepresjon.
- Alvorlig (terminal) nedsatt nyrefunksjon.
- Barn og ungdom.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lungetoksisitet karakterisert av lungeinfiltrater og/eller fibrose er rapportert med en hyppighet på inntil 30 %. Dette kan oppstå i løpet av 3 års behandling og ser ut til å være doserelatert, hvor kumulative doser på 1200–1500 mg/m² er assosiert med økt sannsynlighet for lungefibrose. Risikofaktorer omfatter røyking, underliggende luftveistilstand, eksisterende radiografiske anomalier, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og forbindelse med andre substanser som medfører lungeskade. Det skal utføres lungefunksjonsundersøkelser og røntgen thorax ved baseline samt hyppige lungefunksjonstester under behandling. Pasienter med baselineverdi under 70 % av forventet forsert vitalkapasitet (FVC) eller diffusjonskapasitet av karbonmonoksid (DLCO) har spesielt høyt risiko.

En økt risiko for lungetoksisitet ved behandling med forbehandling og HPCT ble rapportert hos kvinner. Så langt er denne økte risikoen beskrevet for selve behandlingen, inkludert forbehandling uten karmustin (dvs. TBI eller busulfan-cyklofosfamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin og melfalan eller CBV: syklofosfamid, karmustin og etoposid).

Høydosebehandling med karmustin (spesielt med 600 mg/m²) før hematopoietisk stamcelletransplantasjon er vist å øke risikoen for forekomst og alvorlighetsgrad av lungetoksisitet. Hos pasienter med andre risikoer for lungetoksisitet må derfor bruk av karmustin overveies med tanke på risikoene.

Ved høydosebehandling med karmustin øker risikoen for og alvorlighetsgraden av infeksjoner, hjerte-, lever-, gastrointestinal- og nyretoksisitet, sykdommer i sentralnervesystemet og elektrolyttavvik (hypokalemi, hypomagnesemi, hypofosfatemi).

Pasienter med komorbiditeter og forverret sykdomsstatus har en høyere risiko for bivirkninger. Hos eldre pasienter må dette tas særlig hensyn til.

Lever- og nyrefunksjon skal også undersøkes før behandling og overvåkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.8).

Nøytropen enterokolitt kan forekomme som en behandlingsrelatert bivirkning ved behandling med kjemoterapeutiske legemidler.

Karmustin er karsinogent hos rotter og mus ved doser lavere enn anbefalt human dose basert på kroppoverflate (se pkt. 5.3).

Benmargstoksitet er en vanlig og alvorlig toksisk bivirkning av karmustin. Fullstendig blodstatus bør overvåkes hyppig i minst seks uker etter en dose. Ved redusert antall sirkulerende trombocytter, leukocytter eller erytrocytter, enten fra tidligere kjemoterapi eller av andre årsaker, skal dosen justeres, se tabell 1, pkt. 4.2. Lever-, nyre- og lungefunksjon bør undersøkes og overvåkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.8). Det bør ikke gis nye doser av Carmustine Accord oftere enn hver sjette uke. Benmargstoksiteten til karmustin er kumulativ, og dosejustering bør derfor vurderes på bakgrunn av nadir blodstatus etter tidligere doser (se pkt. 4.2).

Direkte administrering av karmustin i halsarterien anses som eksperimentelt, og har vært assosiert med okulær toksitet.

Advarsel om hjelpemiddel

Dette legemidlet inneholder 2,37 gram etanol (alkohol) i hvert hetteglass med oppløsning på 3 ml. En dose på 600 mg/m² av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg, vil medføre en eksponering av etanol på 365,66 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 60,94 mg/100 ml. Til sammenligning vil BAC hos en voksen som drikker et glass vin eller 500 ml øl, sannsynligvis være omtrent 50 mg/100 ml. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol, kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger. Siden dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 1–2 timer, kan effektene av alkohol være lavere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fenytoin og deksametason

I kombinasjon med kjemoterapeutiske legemidler må det forventes redusert aktivitet av antiepileptika.

Cimetidin

Samtidig bruk av cimetidin medfører forsinket, betydelig økt toksisk effekt av karmustin med mistenkt årsakssammenheng (grunnet hemming av karmustinmetabolismen).

Digoksin

Samtidig bruk av digoksin fører til forsinket, moderat, redusert effekt av digoksin med mistenkt årsakssammenheng (grunnet redusert digoksinabsorpsjon).

Melfalan

Samtidig bruk med melfalan medfører økt risiko for lungetoksitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner skal bruke sikker prevensjon for å unngå å bli gravide under behandling og i minst 6 måneder etter behandling.

Mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med karmustin og i minst 6 måneder etter behandling.

Graviditet

Karmustin skal ikke gis til gravide pasienter. Sikker bruk under graviditet har ikke blitt fastslått, og derfor må fordelene veies nøye opp mot risikoen for toksitet. Karmustin er embryotoksisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte når gitt i doser tilsvarende human dose (se pkt. 5.3). Dersom Carmustine

Accord brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med Carmustine Accord, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om karmustin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Carmustine Accord og i inntil syv dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Karmustin kan medføre nedsatt fertilitet hos menn. Menn skal informeres om mulig risiko for infertilitet og rådes til å søke rådgivning om fertilitet/familieplanlegging før behandling med karmustin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Carmustine Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid skal det tas hensyn til muligheten for at alkoholmengden i legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen omfatter bivirkninger som ble rapportert under behandling med dette legemidlet, men som ikke nødvendigvis har en årsakssammenheng med legemidlet. Siden kliniske studier gjennomføres ved svært spesifikke betingelser, vil de observerte bivirkningsfrekvensene ikke nødvendigvis reflektere forekomsten som observeres i klinisk praksis. Bivirkninger blir som regel inkludert dersom de rapporteres hos mer enn 1 % av pasienter i produktmonografien eller pivotale studier og/eller anses som klinisk signifikante. Når placebokontrollerte studier foreligger, blir bivirkninger inkludert dersom forekomsten er ≥ 5 % høyere i behandlingsgruppen.

Bivirkningstabell

Følgende tabell omfatter bivirkninger av karmustin listet opp etter MedDRA-organklasser og frekvenskonvensjon, presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent	Opportunistiske infeksjoner (inkludert fatale)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Akutt leukemi, benmargsdysplasi – etter langtidsbruk
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi
	Svært vanlige	Myelosuppresjon
	Svært vanlige	Ataksi, svimmelhet, hodepine.
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Encefalopati (høydosebehandling og dosebegrensende)
	Ikke kjent	Muskelsmerter, status epilepticus, krampeanfall, grand mal-anfall.
	Svært vanlige	Øyetoksitet, raskt forbigående rødhet i konjunktiva og tåkesyn som følge av blødninger i

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
		retina.
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon, grunnet oppløsningsvæskens alkoholinnhold (høydosebehandling).
	Ikke kjent	Takykardi
Karsykdommer	Svært vanlige	Flebitt
	Sjeldne	Venookklusiv sykdom (høydosebehandling)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Lungetoksisitet, interstitiell fibrose (ved langtidsbehandling og kumulativ dose)* Pneumonitt.
	Sjeldne	Interstitiell fibrose (ved lavere doser)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Emetogent potensial Kvalme og oppkast – kraftig
	Vanlige	Anoreksi, forstoppelse, diaré, stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Levertoksisitet, reversibel, forsinket inntil 60 dager etter administrering (høydosebehandling og dosebegrensende), manifestert ved: - bilirubin, reversibel økning - alkalisk fosfatase, reversibel økning - ALAT (SGOT), reversibel økning
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Dermatitt ved topikal bruk forbedres ved redusert konsentrasjon av sammensatt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved utilsiktet hudkontakt.
	Vanlige	Alopesi, rødming (grunnet oppløsningsvæskens alkoholinnhold; økt ved administrasjonstider < 1–2 timer), reaksjon på injeksjonsstedet.
	Ikke kjent	Ekstravaseringsrisiko: vesikant
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nyretoksisitet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Gynekomasti
	Ikke kjent	Infertilitet, teratogenese
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Elektrolyttanomalier (hypokalemi, hypomagnesemi og hypofosfatemi)

* En økt risiko for lungetoksisitet ved behandling med forbehandling og HPCT ble rapportert hos kvinner. Så langt er denne økte risikoen beskrevet for selve behandlingen, inkludert forbehandling uten karmustin (dvs. TBI eller busulfan-cyklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin og melfalan eller CBV: syklofosamid, karmustin og etoposid).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon er svært vanlig og starter 7–14 dager etter administrering med restitusjon 42–56 dager etter administrering. Myelosuppresjon er relatert til dose og kumulativ dose, og ofte bifasisk.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Lungefibrose (med fatalt utfall), lungeinfiltrasjon

Lungetoksisitet er observert hos inntil 30 % av pasientene. I tilfeller hvor lungetoksisitet startet tidlig (i løpet av 3 års behandling), forekom lungeinfiltrater og/eller lungefibrose, hvorav noen var fatale. Pasientene var fra 22 måneder til 72 år gamle. Risikofaktorer omfattet røyking, luftveissykdom, underliggende radiografiske anomalier, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og kombinasjon med andre virkestoffer som kan medføre lungeskade. Forekomsten av bivirkninger er sannsynligvis doserelatert og kumulative doser på 1200–1500 mg/m² har vært assosiert med økt sannsynlighet for lungefibrose. Under behandling skal lungefunksjonstester (FVC, DLCO) foretas regelmessig. Pasienter med en baselineverdi på < 70 % av forventet forsert vitalkapasitet eller diffusjonskapasitet av karbonmonoksid i disse testene, har spesielt høy risiko.

Hos pasienter som har fått karmustin som barn eller ungdom, har tilfeller av ekstremt forsinket lungefibrose (inntil 17 år etter behandling) blitt beskrevet.

Langtidsoppfølging av 17 pasienter som overlevde hjernesvulst i barndommen, viste at 8 døde av lungefibrose. To av disse åtte dødsfallene forekom i de første 3 behandlingsårene, og seks av dem forekom 8–13 år etter behandling. Median alder hos pasienter som døde under behandling, var 2,5 år (1–12 år), median alder hos langtidsoverlevende på behandling var 10 år (5–16 år). Alle pasienter yngre enn 5 år på behandlingstidspunktet døde av lungefibrose, og verken karmustindosen eller en tilleggsdose av vinkristin eller spinal stråling påvirket det fatale utfallet.

De resterende overlevende som var tilgjengelige for oppfølging, ble diagnostisert med lungefibrose. Bruk av karmustin hos barn og ungdom < 18 år er kontraindisert, se pkt. 4.3.

Lungetoksisitet har også vært manifestert som pneumonitt og interstitiell lungesykdom etter markedsføring. Pneumonitt ses ved doser > 450 mg/m² og interstitiell lungesykdom ses ved langtidsbehandling og kumulativ dose > 1400 mg/m².

Emetogent potensial

Det emetogene potensialet er høyt ved doser > 250 mg/m² og høyt til moderat ved doser ≤ 250 mg/m². Kvalme og oppkast er kraftig og starter innen 2–4 timer etter administrering og varer i 4–6 timer.

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet er sjelden, men forekommer ved kumulative doser < 1000 mg/m².

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hovedsymptomet på forgiftning er myelosuppresjon. I tillegg kan følgende alvorlige bivirkninger oppstå: levernekrose, interstitiell pneumonitt, encefalomyelitt. Det finnes intet spesifikt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, nitrosoureaforbindelser, ATC-kode: L01AD01

Virkningsmekanisme

Karmustin er et cellesyklusfase-uspesifikt antineoplastisk middel av nitrosoureatypen, som utøver tumorcytotoksisitet via flere mekanismer. Som et alkyleringsmiddel kan det alkylere reaktive steder på nukleoproteiner, og dermed interferere med DNA- og RNA-syntese og DNA-reparasjon. Det kan danne kryssbindinger mellom DNA-tråder, noe som hemmer DNA-replikasjon og -transkripsjon. I tillegg er det kjent at karmustin karbamoylerer lysinrester på proteiner, noe som medfører irreversibel inaktivering av enzymer, inkludert glutationreduktase. Karbamoyleringsaktiviteten til karmustin anses vanligvis som mindre signifikant enn alkyleringsaktiviteten i dets virkning på svulster, men karbamoylering kan fungere ved å hemme DNA-reparasjon.

Farmakodynamiske effekter

De antineoplastiske og toksiske aktivitetene til karmustin kan skyldes dets metabolitter. Karmustin og relaterte nitrosoureaforbindelser er ustabile i vannoppløsninger og nedbrytes spontant til reaktive intermediære forbindelser med alkylerings- og karbamoyleringsevne. Karmustins antitumoreffekt

antas å kunne tilskrives de alkylerende intermediære forbindelsene. Det er imidlertid delte meninger om betydningen av de karbamoylerende intermediære forbindelsene som mediatorsubstanser for nitrosoureaforbindelsenes biologiske effekter. På én side er deres karbamoyleringsaktivitet rapportert å bidra til modersubstansenes cytotoksiske egenskaper ved å hemme DNA-reparasjonsenzymmer. På den annen side har det vært spekulert i at karbamoyleringssubstansene kan mediere noen av de toksiske effektene av karmustin.

Karmustin passerer lett blod-hjernebarrieren på grunn av de lipofile egenskapene.

Pediatrisk populasjon

Carmustine Accord bør ikke brukes til barn og ungdom på grunn av høy risiko for lungetoksisitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Intravenøst administrert karmustin nedbrytes raskt, og intakt substans er ikke detekterbar etter 15 minutter. Grunnet god lipidløselighet og fravær av ionisering ved fysiologisk pH, passerer karmustin lett blod-hjernebarrieren. Nivået av radioaktivitet i cerebrospinalvæsken er minst 50 % høyere enn det som måles samtidig i plasma. Kinetikken til karmustin hos mennesker kjennetegnes ved en tokammermodell. Etter intravenøs infusjon over 1 time, faller plasmanivået av karmustin bifasisk. α -halveringstiden er 1–4 minutter, og β -halveringstiden er 18–69 minutter.

Biotransformasjon

Det antas at karmustins metabolitter forårsaker dets antineoplastiske og toksiske aktivitet.

Eliminasjon

Omtrent 60–70 % av en total dose utskilles i urin innen 96 timer og omtrent 10 % som respiratorisk CO₂. Resten er ikke redegjort for.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karmustin var embryotoksisk og teratogent hos rotte og embryotoksisk hos kanin ved dosenivåer tilsvarende human dose. Karmustin påvirket fertilitet hos hannrotter ved doser høyere enn human dose. Ved klinisk relevante dosenivåer var karmustin karsinogent hos rotter og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Ingen hjelpetoffer

Oppløsningsvæske

Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Den intravenøse oppløsningen er ustabil i polyvinylklorid(PVC)-beholdere. All plast som kommer i kontakt med karmustin infusjonsvæske, oppløsning (f.eks. infusjonssett osv.), skal være av polyetylenplast uten PVC, ellers skal det brukes glassutstyr.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter rekonstituering (rekonstituert konsentrat)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av rekonstituert konsentrat har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 til 8 °C.

Etter fortynning (oppløsning etter fortynning til infusjon)

Den rekonstituerte oppløsningen etter fortynning til infusjon i 500 ml natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en beholder av glass eller polypropylen, er kjemisk og fysisk stabil i 4 timer ved 20 til 25 °C så lenge den er beskyttet mot lys. Disse oppløsningene holder seg også stabile i 24 timer** i kjøleskap (2 til 8 °C) og i ytterligere 3 timer ved 20 til 25 °C, så lenge de er beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning, rekonstituering og fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold ved bruk.

Oppløsningen skal beskyttes mot lys til administrasjonen er avsluttet.

**24 timers oppbevaringstid under bruk for den endelig fortynnete oppløsningen er den totale tiden karmustin er i oppløsningen, inkludert tiden det rekonstitueres ved bruk av 3 ml etanol og 27 ml vann til injeksjonsvæsker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C).

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og ytterligere fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

Gulbrunt hetteglass (30 ml) forseglet med en grå brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.

Oppløsningsvæske:

Klart hetteglass (5 ml) forseglet med en butylgummipropp belagt med fluorotec og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.

Pakningsstørrelser:	Pakningen inneholder 1 hetteglass med 100 mg pulver og 1 hetteglass med 3 ml oppløsningsvæske
	Pakningen inneholder 10 hetteglass med 100 mg pulver og 10 hetteglass med 3 ml oppløsningsvæske

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Karmustinpulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og er ikke tiltenkt brukt som flerdosehetteglass. Rekonstituering og videre fortynning skal foretas under aseptiske forhold.

Oppbevaring av karmustin ved 28 °C eller høyere kan gjøre at substansen smelter, ettersom smeltepunktet til karmustin er lavt (omtrent 28,0 til 29,0 °C). Ved inspeksjon i sterkt lys vil en oljeaktig hinne på bunnen av hetteglasset være et tegn på forringelse. Forringede legemidler skal ikke

brukes. Flak med skarpe kanter og fast masse kan være synlig i uåpnede hetteglass uten nedbrytning av karmustin.

Rekonstituering og fortynning av pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Løs opp karmustin (100 mg pulver) med 3 ml av den medfølgende sterile, nedkjølte etanolvæsken i primærpakningen (brunt hetteglass). Karmustin må løses opp fullstendig i etanol før sterilt vann til injeksjonsvæsker tilsettes. Fortynningen av pulveret kan ta tre minutter. Tilsett så aseptisk 27 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til alkoholoppløsningen. Konsentratet på 30 ml skal blandes godt.

Én ml rekonstituert konsentrat inneholder 3,3 mg karmustin i 10 % etanol, og oppløsningens pH er 4,0 til 6,8.

Rekonstituering, som anbefalt, gir en gulaktig oppløsning som er så godt som fri for synlige partikler.

Konsentratet på 30 ml skal umiddelbart fortynnes ved tilsetning av 30 ml konsentrat til enten 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 500 ml glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning.

Administrering av oppløsningen, rekonstituert som anbefalt, skal ta omtrent 1 til 2 timer.

Infusjon av Carmustine Accord på mindre enn 1 time kan gi intense smerter og svie på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2).

Retningslinjer vedrørende sikker håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler skal følges.

Gravid personell skal ikke handtere dette legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 19-13123

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

13.09.2024