

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Carmustine Accordpharma 300 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg karmustin.

Carmustine Accordpharma 300 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 300 mg karmustin.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Carmustine Accordpharma 50 mg:

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

Carmustine Accordpharma 300 mg:

Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 9 ml vannfri etanol (tilsvarende 7,11 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 tørt pulver.

Oppløsningsvæske: Klar, fargeløs oppløsning.

pH og osmolalitet for fortynnede, bruksklare infusjonsvæsker er

pH: 3,2 til 7,0 fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % injeksjonsvæske, oppløsning.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Carmustine Accordpharma har effekt ved følgende ondartede svulster, som monoterapi eller i kombinasjon med andre antineoplastiske midler og/eller annen terapeutisk behandling (stråling, kirurgi):

- hjernesvulster (glioblastom, hjernestammegliomer, medulloblastom, astrocytom og ependymom) og hjernemetastaser
- sekundær behandling ved non-Hodgkins lymfom og Hodgkins sykdom
- svulster i mage-tarmkanalen
- malignt melanom i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler

- som forbehandling (kondisjonering) før transplantasjon av dine egne blodstamceller (autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon [HPCT]) ved maligne hematologiske sykdommer (Hodgkins sykdom/ Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Startdoser

Den anbefalte dosen av Carmustine Accordpharma 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 over to påfølgende dager.

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

Overvåking og påfølgende doser

Det skal ikke gis en ny kur med Carmustine Accordpharma før sirkulerende blodceller har returnert til akseptable nivåer (trombocytter over 100 000/mm³, leukocytter over 4000/mm³), og dette er vanligvis etter 6 uker. Antall blodceller skal overvåkes hyppig, og nye kurer 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 skjema anbefales som veiledende for 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 brukes (f.eks. ved trombocytter < 25 000 gis maksimalt 50 % av forrige dose).

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

Kondisjoneringsbehandling før HPCT

Carmustine Accordpharma 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 i alderen < 18 år (se pkt. 4.3).

Eldre

Generelt bør dosevalg til 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 Accordpharma reduseres hvis den glomerulære filtrasjonshastigheten er redusert.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og videre fortynning.

Ved å rekonstituere pulver med medfølgende oppløsningsvæske, skal en oppløsning tilberedes ved å tilsette ekstra sterilt vann til injeksjonsvæsker. Rekonstituering og fortynning, som anbefalt, resulterer i en gulaktig stamoppløsning denne skal fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (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 bør varigheten av infusjonen ikke være mindre enn én time, da det ellers vil oppstå svie og smerter på injeksjonsstedet. 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 nitrosoareforbindelser 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 luftveilstilstand, eksisterende radiografiske anomalier, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og forbindelse med andre substanser som medfører lungeskade. Det skal utføres lungefunksjonsundersøkelser og røntgen av 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 høy risiko.

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

Høydosebehandling med karmustin (spesielt med 600 mg/m²) før hematopoietisk stamcelletransplantasjon har vist seg å øke risikoen for og alvorlighetsgraden av lungetoksisiteter. Hos

pasienter med andre risikofaktorer for lungetoksisiteter, må bruken av karmustin derfor veies opp mot risikoene.

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

Pasienter med komorbiditeter og forverret sykdomsstatus har høyere risiko for bivirkninger. Dette må tas i betraktning, spesielt hos eldre pasienter.

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

Nøytropen enterokolitt kan forekomme som behandlingsrelatert bivirkning ved behandling med kjemoterapeutika.

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

Benmargstoksisitet 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 karmustin hyppigere enn hver sjette uke.

Benmargstoksiciteten til karmustin er kumulativ, og derfor bør dosejustering overveies på bakgrunn av nadir blodcelletall etter forrige dose (se pkt. 4.2).

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

Alkohol

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, kraftig, mistenkt, økt toksisk effekt av karmustin (grunnet hemming av karmustinmetabolismen).

Digoksin

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

Melfalan

Samtidig bruk med melfalan medfører økt risiko for lungetoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/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 adekvat 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 toksisitet. Karmustin er embryotoksisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte når gitt i doser tilsvarende human dose (se pkt. 5.3). Dersom karmustin brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med karmustin, 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. Karmustin er kontraindisert ved amming og i inntil syv dager etter 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

Karmustin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det skal imidlertid tas hensyn til muligheten for at alkoholemengden i disse legemidlene 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 utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Vanlige	Akutt leukemi, benmargsdysplasi – etter langtidsbruk
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Myelosuppresjon
	Vanlige	Anemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Ataksi, svimmelhet, hodepine

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Encefalopati (høydosebehandling og dosebegrensende)
	Ikke kjent	Muskelsmerter, status epilepticus, krampeanfall, grand mal-anfall
Øyesykdommer	Svært vanlige	Øyetoksisitet, raskt forbigående rødhet i konjunktiva og tåkesyn som følge av blødninger i 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 - SGOT, reversibel økning
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Dermatitt ved lokal 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 kondisjoneringsregimer og HPCT er rapportert. Så langt er denne økte risikoen beskrevet for selve behandlingen, inkludert kondisjoneringsregimer uten karmustin (f.eks. TBI eller busulfan-syklofosamid) 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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, nitrosureaforbindelser, ATC-kode: L01A D01

Virkningsmekanisme

Karmustin er et cellesyklusfase-uspesifikt antineoplastisk middel av nitrosureatypen, 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 glutatjonreduktase. Karbamoyleringsaktiviteten til karmustin anses

vanligvis som mindre signifikant enn alkyliseringsaktiviteten 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 nitrosureaforbindelser er ustabile i vannoppløsninger og nedbrytes spontant til reaktive intermediære forbindelser med alkyliserings- og karbamoyleringsevne. Karmustins antitumoreffekt antas å kunne tilskrives de alkyliserende intermediære forbindelsene. Det er imidlertid delte meninger om betydningen av de karbamoylerende intermediære forbindelsene som mediatorsubstanser for nitrosureaforbindelsenes biologiske effekter. På én side er deres karbamoyleringsaktivitet rapportert å bidra til modersubstansenes cytotoxiske egenskaper ved å hemme DNA-reparasjonsenzymene. 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

Karmustin 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 Hjelpesoffer

Pulver

Ingen hjelpesoffer

Oppløsningsvæske

Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Den intravenøse oppløsningen er ustabil i polyvinylkloridbeholdere. 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 stamløsning)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet til rekonstituert stamoppløsning er påvist i 24 timer ved 2 til 8 °C.

Etter fortynning (oppløsning etter fortynning til infusjon)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet til oppløsning etter fortynning til infusjon i natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning ved en sluttkonsentrasjon på 0,2 mg/ml og oppbevart i en beholder av glass eller polypropylen er påvist i 4 timer ved 20 til 25 °C, 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, beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning, rekonstituering og fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart.

Hvis oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold under bruk.

**24 timers oppbevaringstid for den endelige fortynnede oppløsningen er den totale tiden karmustin er i oppløsningen, inkludert tiden det rekonstitueres ved bruk av etanol og vann til injeksjonsvæsker.

Oppløsningen skal beskyttes mot lys til avsluttet administrasjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres kjølig (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)

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Pulver: Gulbrunt hetteglass forseglet med en grå brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.

Oppløsningsvæske: Klart hetteglass forseglet med en butylgummipropp belagt med fluorokarbonpolymer og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.

Pakningsstørrelser: Pakningen inneholder 1 hetteglass med 50 mg pulver og 1 hetteglass med 3 ml oppløsningsvæske
Pakningen inneholder 10 hetteglass med 50 mg pulver og 10 hetteglass med 3 ml oppløsningsvæske

Carmustine Accordpharma 300 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Pulver:	Gulbrunt hetteglass forseglet med en grå brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.
Oppløsningsvæske:	Klart hetteglass forseglet med en klorobutylgummipropp belagt med FlouroTec-film og aluminiumsforsegling med polypropylenhette.
Pakningsstørrelser:	Pakningen inneholder 1 hetteglass med 300 mg pulver og 1 hetteglass med 9 ml oppløsningsvæske Pakningen inneholder 10 hetteglass med 300 mg pulver og 10 hetteglass med 9 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.

Det frysetørrede produktet inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun egnet til engangsbruk. Lyofilisatet kan fremstå som et finkornet pulver, men håndtering kan gjøre at det fremstår som et tyngre og mer klumpete lyofilisat, enn som et pulveraktig lyofilisat, som følge av at den frysetørrede kaken er mekanisk ustabil. En oljeaktig film kan indikere smelting av legemidlet. Slike produkter godkjennes ikke til bruk, som følge av risiko for at det har forekommet temperaturavvik på over 30 °C. Dette legemidlet skal ikke brukes lenger. Dersom du er usikker på om dette legemidlet har vært tilstrekkelig avkjølt, skal du umiddelbart sjekke hvert eneste hetteglass i esken. Hold hetteglasset i sterkt lys for å verifisere.

Rekonstituering og fortynning av pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Løs opp karmustin (pulver) med den nødvendige mengden av den medfølgende sterile, nedkjølte etanoloppløsningsvæsken i primærpakningen (gulbrunt hetteglass). Karmustin må løses opp fullstendig i etanol før sterilt vann til injeksjonsvæsker tilsettes. Tilsett så aseptisk den nødvendige mengden sterilt vann til injeksjonsvæsker til alkoholoppløsningen. Stamoppløsningen skal blandes godt.

Hetteglass med pulver	Hetteglass med oppløsningsvæske (etanol)	Nødvendig volum av oppløsningsvæske (etanol)	Nødvendig volum av vann til injeksjonsvæske	Konsentrasjon av stamoppløsning
50 mg	3 ml	1,5 ml	13,5 ml	3,3 mg/ml
300 mg	9 ml	9 ml	81 ml	3,3 mg/ml

1 ml rekonstituert stamoppløsning inneholder 3,3 mg karmustin i 10 % etanol.

Rekonstituering, som anbefalt, gir en klar, fargeløs til gulaktig stamoppløsning, så godt som fri for synlige partikler, som umiddelbart skal fortynnes ytterligere til den nødvendige mengden av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,2 mg/ml.

Den fortynnede oppløsningen (dvs. den bruksklare oppløsningen) skal blandes i minst 10 sekunder før administrering. Den bruksklare oppløsningen skal administreres i løpet av 1–2 timer.

Administrering av infusjonen skal foretas med et PVC-fritt PE-infusjonssett. Under administrering av legemidlet skal beholderen av glass eller polypropylen brukes. I tillegg skal den bruksklare oppløsningen beskyttes mot lys (f.eks. ved å pakke aluminiumsfolie rundt beholderen med den bruksklare oppløsningen) og fortrinnsvis oppbevares ved temperaturer på høyst 20–25 °C, da

karmustin brytes ned raskere ved høyere temperaturer.

Infusjon av karmustin på mindre enn én time kan gi sterke smerter og svie på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2).

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

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)

50 mg: 20-13755
300 mg: 20-13756

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.05.2023