

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Carmustine Accord 100 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg karmustin.

Efter beredning och spädning (se avsnitt 6.6) innehåller en ml lösning 3,3 mg karmustin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med vätska innehåller 3 ml etanol, vattenfri (motsvarande 2,37 g)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Ljuskula, torra flingor eller en torr stelnad massa.

Vätska: Klar, färglös lösning.

pH och osmolaritet för spädd bruksfärdig infusionsvätska, lösning är

pH: 3,2 till 7,0 [spädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning].

Osmolalitet: 340 till 400 mOsmol/kg [spädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning].

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Karmustin är avsett för vuxna vid följande maligna neoplasier som ensam substans eller i kombination med andra antineoplastiska medel och/eller andra terapeutiska åtgärder (strålbehandling, kirurgi):

- Hjärntumörer (glioblastom, hjärnstamsgliom, medulloblastom, astrocytom och ependymom), hjärnmetastaser
- Sekundär behandling av non-Hodgkins lymfom och Hodgkins sjukdom
- Tumörer i mag-tarmkanalen
- Malignt melanom i kombination med andra antineoplastiska läkemedel
- Som konditioneringsbehandling före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar (Hodgkins sjukdom/Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Carmustine Accord ska endast administreras av specialister med erfarenhet inom området kemoterapi och under lämplig medicinsk övervakning.

Dosering

Initiala doser

Den rekommenderade dosen av Carmustine Accord som monoterapi till tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en engångsdos eller uppdelat i dagliga infusioner om 75 till 100 mg/m² två dagar i följd.

När Carmustine Accord används i kombination med andra myelosuppressiva läkemedel eller ges till patienter med nedsatt benmärgsreserv, ska doserna justeras i enlighet med patientens hematologiska profil enligt nedan.

Övervakning och efterföljande doser

Behandling med Carmustine Accord ska inte upprepas förrän de cirkulerande blodkomponenterna har återgått till acceptabla nivåer (trombocyter över 100 000/mm³, leukocyter över 4 000/mm³), vilket vanligtvis sker inom sex veckor. Blodvärden ska övervakas med täta mellanrum och upprepad behandling ska inte ges förrän efter sex veckor på grund av fördröjd hematologisk toxicitet.

Doser efter den initiala dosen ska justeras i enlighet med patientens hematologiska svar på den föregående dosen, vid såväl monoterapi som vid kombinationsbehandling med andra myelosuppressiva läkemedel. Följande schema föreslås som vägledning för dosjusteringar:

Tabell 1

Lägsta värde efter tidigare dos		Procent av tidigare dos som ska ges
Leukocyter/mm ³	Trombocyter/mm ³	
> 4 000	> 100 000	100 %
3 000-3 999	75 000–99 999	100 %
2 000-2 999	25 000–74 999	70 %
> 2 000	> 25 000	50 %

Om det lägsta värdet efter den initiala dosen inte hamnar på samma rad för leukocyter och trombocyter (t.ex. leukocyter > 4 000 och trombocyter < 25 000) ska det lägsta procentvärdet av den tidigare dosen användas (t.ex. vid trombocyter < 25 000 ska maximalt 50 % av den tidigare dosen ges).

Det finns inga tidsgränser för behandling med karmustin. Behandlingen med karmustin måste avbrytas om tumören inte kan botas eller vid allvarliga eller intolerabla biverkningar.

Konditioneringsbehandling före HSCT

Karmustin ges i kombination med andra kemoterapeutiska medel hos patienter med maligna hematologiska sjukdomar före HSCT i en dos på 300-600 mg/m² intravenöst.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Karmustin är kontraindicerat för barn och ungdomar < 18 år (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosvalet för en äldre patient ska i allmänhet vara försiktigt, vanligtvis börja vid dosintervallets nedre del, återspegla den större frekvensen av nedsatt lever-, njur-, eller hjärtfunktion, samt ta hänsyn till samtidig sjukdom eller behandling med andra läkemedel. Eftersom det är troligare att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iakttas vid valet av dos. Den glomerulära filtrationshastigheten ska övervakas och dosen sänkas i enlighet med denna.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av Carmustine Accord sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är nedsatt.

Administreringssätt

För intravenös användning efter beredning och vidare spädning.

Efter beredning av pulvret med den medföljande sterila vätskan (3 ml injektionsflaska) ska en lösning beredas genom tillsats av ytterligare 27 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en gulaktig stamlösning. Stamlösningen måste spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller med 500 ml 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning.

Den bruksfärdiga infusionslösningen ska därefter administreras omedelbart via intravenöst dropp under en till två timmar, skyddat mot ljus. Infusionen ska pågå i minst en timme, annars uppstår en brännande känsla och smärta i injektionsområdet. Injektionsområdet ska övervakas under administreringen.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår benmärgsdepression.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (i terminalfas)
- Barn och ungdomar
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Lungtoxicitet som kännetecknas av lunginfiltrat och/eller fibros har rapporterats uppkomma med en frekvens på upp till 30 %. Detta kan uppkomma inom 3 år efter behandling och verkar vara dosrelaterat. Kumulativa doser på 1 200-1 500 mg/m² är förknippade med ökad sannolikhet för lungfibros. Riskfaktorer innefattar rökning, förekomst av luftvägssjukdom, redan befintliga radiografiska avvikelser, sekventiell eller samtidig strålbehandling av thorax samt association med andra ämnen som orsakar lungskada. Vid behandlingsstart bör lungfunktionsstudier och röntgen av bröstkorgen utföras tillsammans med täta lungfunktionstester under behandlingen. Patienter med mindre än 70 % av beräknad forcerad vitalkapacitet (FVC) eller diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) vid behandlingsstart löper särskilt hög risk.

En ökad risk för lungtoxicitet vid behandling med konditioneringsregimer och HSCT har rapporterats för kvinnor. Hittills beskrivs denna ökade risk för själva behandlingen inklusive konditioneringsregimer utan karmustin (t.ex. TBI eller busulfan-cyklofosfamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosfamid, karmustin och etoposid).

Högdosterapi med karmustin (speciellt med 600 mg/m²) före hematopoetisk stamcellstransplantation har visat sig öka risken för förekomst och allvarlighetsgraden av lungtoxicitet. Därför måste användning av karmustin vägas mot riskerna hos patienter med andra risker för lungtoxicitet.

Vid högdosterapi med karmustin ökar risken för och allvarlighetsgraden av infektioner, hjärt-, lever-, gastrointestinal- och njurtoxicitet, sjukdomar i nervsystemet och elektrolytabnormaliteter (hypokalemi, hypomagnesemi och hypofosfatemi).

Patienter med samtidiga sjukdomar och sämre sjukdomsstatus löper större risk för biverkningar. Det måste beaktas hos framför allt äldre patienter.

Lever- och njurfunktion ska också kontrolleras före behandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Neutropen enterokolit kan uppkomma som behandlingsrelaterad biverkning vid behandling med kemoterapeutiska läkemedel.

Karmustin är karcinogent hos råttor och möss vid doser som understiger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytta (se avsnitt 5.3)

Benmärgstoxicitet är en vanlig och svår toxisk biverkning av karmustin. Fullständiga blodvärden bör övervakas med täta mellanrum under minst sex veckor efter en dos. Vid minskat antal cirkulerande trombocyter, leukocyter eller erytrocyter, antingen som följd av tidigare kemoterapi eller annan orsak, ska dosen justeras, se tabell 1, avsnitt 4.2. Lever-, njur- och lungfunktion ska kontrolleras och övervakas med täta mellanrum under behandling (se avsnitt 4.8). Upprepade doser av Carmustine Accord ska inte ges oftare än var sjätte vecka. Karmustins benmärgstoxicitet är kumulativ och därför måste dosjustering övervägas utifrån det lägsta blodvärdet från tidigare doser (se avsnitt 4.2).

Direkt administrering av karmustin i karotisartären betraktas som experimentellt och har förknippats med okulär toxicitet.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 2,37 g alkohol (etanol) per injektionsflaska med 3 ml. En dos på 600 mg/m² av detta läkemedel som administreras till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering på 365,66 mg/kg etanol, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande cirka 60,94 mg/100 ml. Jämförelsevis är BAC cirka 50 mg/100 ml för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl. Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ansamling av etanol och orsaka biverkningar. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 1-2 timmar kan effekten av alkohol vara lägre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenytoin och dexametason

När antiepileptika används i kombination med kemoterapeutiska läkemedel måste en nedsatt effekt hos de antiepileptiska läkemedlen förväntas.

Cimetidin

Samtidig användning med cimetidin leder till en fördröjd, större, misstänkt, ökad toxisk effekt av karmustin (till följd av hämmad karmustinmetabolism).

Digoxin

Samtidig användning med digoxin leder till fördröjd, måttlig, misstänkt, sänkt effekt av digoxin (till följd av minskat upptag av digoxin).

Mefalan

Samtidig användning med melfalan leder till en ökad risk för lungtoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen och under minst 6 månader efter behandling.

Manliga patienter ska rekommenderas att använda lämpliga preventivmedel under behandlingen med karmustin och under minst 6 månader efter behandling.

Graviditet

Karmustin ska inte administreras till patienter som är gravida. Säker användning vid graviditet har inte fastställts, varför det är viktigt att noga väga nyttan mot toxicitetsrisken. Karmustin är embryotoxiskt hos råtta och kanin och teratogent hos råtta vid doser som motsvarar dosen för människa (se avsnitt 5.3). Om Carmustine Accord används under graviditeten, eller om patienten blir gravid medan hon tar (får) Carmustine Accord, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om karmustin/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Carmustine Accord är kontraindicerat under amning och upp till sju dagar efter behandling (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Karmustin kan orsaka nedsatt fertilitet hos män. Män ska informeras om den potentiella infertilitetsrisken och att de bör vända sig till en fertilitetsklínik/familjerådgivning före behandling med karmustin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Carmustine Accord har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns dock en möjlighet att mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, vilken måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tabellen innefattar biverkningar som uppstod under behandlingen med detta läkemedel men som inte nödvändigtvis har ett orsakssamband med läkemedlet. Eftersom kliniska prövningar genomförs under mycket specifika förhållanden behöver inte de observerade biverkningsfrekvenserna spegla frekvenserna i klinisk praxis. Biverkningar tas vanligen med om de rapporterades hos mer än 1 % av patienterna i produktmonografin eller i pivotala prövningar, och/eller ansågs vara kliniskt viktiga. När placebokontrollerade prövningar är tillgängliga tas biverkningar med om incidensen är $\geq 5\%$ högre i behandlingsgruppen.

Tabell över biverkningar

Följande tabell inkluderar karmustins biverkningar enligt MedDRAs konvention om organsystemklass och frekvens efter fallande allvarlighetsgrad:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Opportunistiska infektioner (inklusive dödliga)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Akut leukemi, benmärgsdysplasi – efter långvarig användning
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Myelosuppression
	Vanliga	Anemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Ataxi, yrsel, huvudvärk
	Vanliga	Encefalopati (högdosbehandling och dosbegränsande)

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Muskelsmärta, status epilepticus, krampanfall, grand mal-anfall
Ögon	Mycket vanliga	Okulära toxiciteter, övergående konjunktival rodnad och dimsyn på grund av retinalblödningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Hypotoni, på grund av vätskans alkoholinnehåll (högdosbehandling)
	Ingen känd frekvens	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Flebit
	Sällsynta	Venocklusiv sjukdom (högdosbehandling)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Lungtoxicitet, interstitiell fibros (vid långvarig behandling och kumulativ dos)* Pneumonit
	Sällsynta	Interstitiell fibros (vid lägre doser)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Emetogen potential Illamående och kräkningar – svåra
	Vanliga	Anorexi, förstoppning, diarré, stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, reversibel, fördröjd upp till 60 dagar efter administrering (högdosbehandling och dosbegränsande), som visas genom: - bilirubin, reversibel ökning - alkaliskt fosfatas, reversibel ökning - SGOT, reversibel ökning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Dermatit vid lokal användning som förbättras efter nedsatt koncentration av läkemedelsberedning, hyperpigmentering, övergående, vid oavsiktlig hudkontakt
	Vanliga	Alopeci, rodnad (på grund av vätskans alkoholinnehåll; ökad vid administreringstidpunkter < 1-2 timmar), reaktion vid injektionsstället.
	Ingen känd frekvens	Risk för extravasation: blåsbildande
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Njurtoxicitet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti
	Ingen känd frekvens	Infertilitet, teratogenes
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Elektrolytavvikelser (hypokalemi, hypomagnesemi och hypofosfatemi)

* En ökad risk för lungtoxicitet vid behandling med konditioneringsregimer och HSCT har rapporterats för kvinnor. Hittills beskrivs denna ökade risk för själva behandlingen inklusive konditioneringsregimer utan karmustin (t.ex. TBI eller busulfan-cyklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosamid, karmustin och etoposid).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Myelosuppression är mycket vanligt och börjar 7-14 dagar efter administrering med återhämtning 42-56 dagar efter administrering. Myelosuppressionen är relaterad till dos och kumulativ dos, och ofta bifasisk.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Lungfibros (med dödlig utgång), lunginfiltration

Lungtoxicitet har observerats hos upp till 30 % av patienterna. Vid tidig uppkomst av lungtoxicitet (inom 3 år efter behandling) sågs lunginfiltrat och/eller lungfibros, varav vissa var dödliga. Patienterna var mellan 22 månader och 72 år gamla. Riskfaktorer innefattar rökning, luftvägssjukdom, befintliga

radiografiska avvikelser, sekventiell eller samtidig strålbehandling av thorax, liksom kombination med andra aktiva substanser som kan orsaka lungskada. Biverkningarnas incidens är troligen dosrelaterad, då kumulativa doser på 1 200-1 500 mg/m² har förknippats med ökad sannolikhet för lungfibros. Under behandlingen bör regelbundna lungfunktionstester (FVC, DLCO) utföras. Patienter med ett utgångsvärde på < 70 % av beräknad forcerad vitalkapacitet eller diffusionskapacitet för kolmonoxid i dessa tester löper särskild risk.

Hos patienter som fick karmustin i barndomen eller under ungdomsåren har fall av extremt fördröjd lungfibros (upp till 17 år efter behandling) beskrivits.

Vid långsiktig uppföljande observation av 17 patienter som överlevde hjärntumörer i barndomen framgick att 8 av dessa dog av lungfibros. Två av de 8 dödsfallen inträffade inom de första 3 åren efter behandling och 6 av dem inträffade 8-13 år efter behandling. Medianåldern för patienter som dog under behandling var 2,5 år (1-12 år), medan medianåldern för långsiktigt överlevande patienter som stod på behandling var 10 år (5-16 år). Alla patienter som var under 5 år vid tiden för behandling dog av lungfibros; varken karmustindosen eller en ytterligare vinkristindos eller strålbehandling av ryggmärgen kunde påverka den dödliga utgången.

Alla återstående överlevande patienter som var tillgängliga för uppföljning fick diagnosen lungfibros. Användning av karmustin för barn och ungdomar < 18 år är kontraindicerad, se avsnitt 4.3.

Lungtoxicitet uppträdde även efter godkännandet för försäljning i form av pneumonit och interstitiell lungsjukdom. Pneumonit ses för doser > 450 mg/m² och interstitiell lungsjukdom ses vid långvarig behandling och kumulativ dos > 1 400 mg/m².

Emetogen potential

Den emetogena potentialen är hög vid doser > 250 mg/m² och hög till måttlig vid doser ≤ 250 mg/m². Illamående och kräkningar är svåra och börjar inom 2-4 timmar efter administreringen och varar i 4-6 timmar.

Njurtoxicitet

Njurtoxicitet är sällsynt, men inträffar för kumulativa doser < 1 000 mg/m².

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det främsta symtomet på intoxikation är myelosuppression. Dessutom kan följande allvarliga biverkningar uppträda: levernekros, interstitiell pneumonit, encefalomyelit. Ingen särskild antidot är tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkyliserande medel, nitrosureaföreningar
ATC-kod: L01AD01

Verkningsmekanism

Karmustin är ett cellcykelfas icke-specifikt antineoplastiskt medel av nitrosureatyp, som utövar tumörcytotoxisk verkan via multipla mekanismer. Som alkylterande medel kan det alkyltera reaktiva ställen på nukleoproteiner, och stör på så sätt DNA- och RNA-syntesen och DNA-reparationsmekanismen. Det kan bilda interstrand-tvärbindningar i DNA, som förhindrar replikation och transkription av DNA. Dessutom är karmustin känt för att karbamyltera lysinrester på proteiner, med irreversibel inaktivering av enzymer som följd, däribland av glutathionreduktas. Karmustins karbamylterande aktivitet anses vara allmänt mindre signifikant än den alkylterande aktiviteten i dess verkan på tumörer, men karbamyltering kan bidra till att hämma reparationen av DNA.

Farmakodynamisk effekt

Karmustins antineoplastiska och toxiska egenskaper kan vara en följd av dess metaboliter. Karmustin och relaterade nitrosureaföreningar är instabila i vattenlösningar och bryts spontant ner till reaktiva intermediärer som har förmågan till alkyltering och karbamyltering. De alkylterande intermediärerna tros stå bakom karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamylterande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamylterande aktivitet rapporterades å ena sidan bidra till deras modersubstans cytotoxiska egenskaper genom hämning av enzymerna för DNA-reparation. Å andra sidan har det spekulerats om att den karbamylterande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

Karmustin passerar lätt blod-hjärnbarriären till följd av sina lipofila egenskaper.

Pediatrisk population

Carmustine Accord ska inte användas till barn och ungdomar på grund av stor risk för lungtoxicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Intravenöst administrerat karmustin bryts snabbt ner, utan spårbara intakta substanser efter 15 minuter. På grund av sin goda fettlöslighet och bristande jonisering vid fysiologiskt pH passerar karmustin mycket väl genom blod-hjärnbarriären. Nivåerna av radioaktivitet i cerebrospinalvätskan är minst 50 % högre än de som samtidigt mäts i plasma. Karmustins kinetik hos människor kännetecknas av en tvåkammarmodell. Efter den intravenösa infusion under 1 timme sjunker nivån av karmustin i plasma på ett bifasiskt sätt. Halveringstiden α är 1-4 minuter och halveringstiden β är 18-69 minuter.

Metabolism

Karmustins metaboliter tros stå bakom dess antineoplastiska och toxiska aktivitet.

Eliminering

Cirka 60-70 % av en total dos utsöndras i urinen inom 96 timmar och omkring 10 % som CO₂ i utandningsluften. Vad som sker med den återstående delen är okänt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karmustin var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och embryotoxiskt hos kaniner vid dosnivåer som motsvarar dosen för människor. Karmustin påverkade fertiliteten hos hanråttor vid doser som var högre än dosen för människa. Vid kliniskt relevanta dosnivåer var karmustin karcinogent hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Inga hjälpämnen

Vätska

Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Den intravenösa lösningen är instabil i behållare av polyvinylklorid. All plast som kommer i kontakt med karmustin infusionsvätska, lösning (t.ex. infusionsset osv.) ska vara av PVC-fri polyetylenplast; i annat fall ska glasmaterial användas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter beredning (beredd stamlösning)

Kemisk och fysisk stabilitet för beredd stamlösning har påvisats för 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Efter spädning (efter spädning av infusionsvätska, lösning)

Kemisk och fysisk stabilitet för infusionsvätska, lösning efter beredning i 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos för injektionsvätskor, lösning och förvaring i glas- eller polypropenbehållare har påvisats under 4 timmar vid 20 till 25 °C, skyddat mot ljus. Dessa lösningar är också stabila under 24 timmar* i kylskåp (2 till 8 °C) och i ytterligare 3 timmar vid 20 till 25 °C, skyddat mot ljus.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden efter öppnandet.

Lösningen måste skyddas mot ljus tills administreringen är avslutad.

*24 timmars förvaring av den slutligt spädda lösningen är den totala tid karmustin är i lösning, inklusive den tid det är berett med 3 ml etanol och 27 ml vatten för injektionsvätskor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och ytterligare spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (30 ml) förseglad med en grå bromobutylgummipropp med en aluminiumförsegling med polypropenlock

Vätska:

Klar injektionsflaska av glas (5 ml) förseglad med en fluorotec-belagd butylgummipropp med en aluminiumförsegling med polypropenlock

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1 injektionsflaska med 100 mg pulver och
1 injektionsflaska med 3 ml lösningsvätska

Förpackningar med 10 injektionsflaskor med 100 mg pulver och
10 injektionsflaskor med 3 ml lösningsvätska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Karmustinpulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller inget konserveringsmedel och injektionsflaskan är inte avsedd för flerdosbruk. Beredning och vidare spädningar ska ske under aseptiska förhållanden.

Förvaring av karmustin vid 28 °C eller högre kan leda till smältning av substansen eftersom smältpunkten för karmustin är låg (cirka 28,0 till 29,0 °C). Vid inspektion i starkt ljus är den oljiga film som ses på botten av injektionsflaskan ett tecken på nedbrytning. Sådana läkemedel får inte användas. Flingor med vassa kanter och en solid massa kan ses i öppnade injektionsflaskor utan att karmustin har sönderdelats.

Beredning och spädning av pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp karmustin (100 mg pulver) med 3 ml av den medföljande sterila kylförvarade etanolvätskan i primärförpackningen (brun injektionsflaska av glas). Karmustin måste vara helt upplöst i etanol före tillsats av sterilt vatten för injektionsvätskor. Spädning av pulvret kan ta upp till tre minuter. Tillsätt därefter 27 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till alkohollösningen. Stamlösningen på 30 ml måste blandas noggrant.

En ml av den beredda stamlösningen innehåller 3,3 mg karmustin i 10 % etanol och lösningens pH-värde är mellan 4,0 och 6,8.

Beredning enligt rekommendation ger en gulaktig lösning som praktiskt taget är fri från synliga partiklar.

Stamlösningen på 30 ml ska spädas omedelbart genom tillsats av stamlösning på 30 ml till antingen 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 500 ml 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning.

Administreringen av lösningen, beredd enligt rekommendation, ska pågå under cirka 1-2 timmar.

Om den administreras under mindre än en timme kan karmustininfusionen orsaka svår smärta och brännande känsla vid injektionsstället (se avsnitt 4.2).

Riktlinjerna för säker hantering och destruktion av antineoplastiska medel måste beaktas.

Gravid personal ska inte hantera detta läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59908

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-07-17

Datum för förnyat godkännande: 2026-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-13