

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Carmustine Accordpharma 300 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg karmustin.

Carmustine Accordpharma 300 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 300 mg karmustin.

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

Hjälpämne med känd effekt

Carmustine Accordpharma 50 mg: Varje injektionsflaska med vätska innehåller 3 ml etanol, vattenfri (motsvarande 2,37 g).

Carmustine Accordpharma 300 mg: Varje injektionsflaska med vätska innehåller 9 ml etanol, vattenfri (motsvarande 7,11 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Ljusgula, torra flingor eller torrt pulver.

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 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carmustine Accordpharma 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 vid non-Hodgkins lymfom och Hodgkins sjukdom.
- Tumörer i mag-tarmkanalen.
- Malignt melanom i kombination med andra antineoplastiska läkemedel.
- Konditioneringsbehandling före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar (Hodgkins sjukdom/ Non-Hodgkins lymfom)

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Initiala doser

Den rekommenderade dosen Carmustine Accordpharma som monoterapi för tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en enstaka dos eller uppdelat i dagliga infusioner på 75–100 mg/m² två dagar i följd.

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

Övervakning och efterföljande doser

Behandling med Carmustine Accordpharma 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. Blodvärdena ska övervakas med täta mellanrum och upprepad behandling ska inte ges före 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

<i>Lägsta värde efter tidigare dos</i>		<i>Procent av tidigare dos som ska ges</i>
<i>Leukocyter/mm³</i>	<i>Trombocyter/mm³</i>	
> 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 värdet med lägst procent av den tidigare dosen användas (t ex vid trombocyter < 25 000 ska maximalt 50 % av den tidigare dosen ges).

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

Konditioneringsbehandling före HSCT

Carmustine Accordpharma ges i kombination med andra kemoterapeutiska medel till 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 iaktas 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 Accordpharma sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är nedsatt.

Administreringsätt

För intravenös användning efter beredning och ytterligare spädning.

Efter beredning av pulvret med den medföljande vätskan ska en lösning beredas genom tillsats av ytterligare sterilt vatten för injektionsvätskor. Beredning och spädning enligt rekommendationen ger en klar, färglös till gulaktig stamlösning som måste spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller med glukos 50 mg/ml (5 %) 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, mot annan nitrosurea eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår benmärgsdepression
- Gravid 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, befintliga radiografiska avvikelser, sekventiell eller samtidig strålbehandling av thorax samt association med andra ämnen som orsakar lungskada. Vid behandlingsstart bör lungfunktionsstudier och röntgen av bröstorgen utföras tillsammans med täta lungfunktionstester under behandlingen. Patienter med mindre än 70 % av förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC) eller diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) vid behandlingsstart löper särskilt hög risk.

En ökad risk för lungtoxicitet efter behandling med konditioneringsregimer och hematopoetisk stamcellstransplantation 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).

Högdosbehandling med karmustin (särskilt med 600 mg/m²) före hematopoetisk stamcellstransplantation har visats öka incidensen och svårighetsgraden av lungtoxicitet. Hos patienter med andra risker för lungtoxicitet ska därför användning av karmustin vägas mot riskerna.

Efter högdosbehandling med karmustin ökar risken för och svårighetsgraden av infektioner, gastrointestinal toxicitet, hjärt-, lever- och njurtoxicitet, sjukdomar i nervsystemet samt elektrolytavvikelser (hypokalemi, hypomagnesemi och hypofosfatemi).

Patienter med komorbiditeter och sämre sjukdomsstatus löper högre risk för biverkningar. Detta behöver i synnerhet beaktas för äldre patienter.

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

Neutropen enterokolit kan förekomma som behandlingsrelaterad biverkning efter 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. Dosen ska justeras vid minskat antal cirkulerande trombocyter, leukocyter eller erythrocyter, antingen som följd av tidigare kemoterapi eller annan orsak, 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 med karmustin 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.

Hjälpämnen

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

I kombination med kemoterapeutiska läkemedel måste en nedsatt aktivitet av antiepileptika 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).

Melfalan

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 karmustin används under graviditeten, eller om patienten blir gravid medan hon tar (får) karmustin, 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. Karmustin 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

Karmustin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det måste dock beaktas att det finns en möjlighet att alkoholkoncentrationen i dessa läkemedel kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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 produktmonografien eller i pivotala prövningar, och/eller ansågs vara kliniskt viktiga. När placebokontrollerade prövningar är tillgängliga tas biverkningar med om incidensen är ≥ 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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)
	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
Blodkärlet	Mycket vanliga	Flebit
	Sällsynta	Venocklusiv sjukdom (högdosbehandling)
Andningsvägar, bröstkorg 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 - ASAT, reversibel ökning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Dermatit vid lokal användning som förbättras efter sänkt 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 hematopoetisk stamcellstransplantation har rapporterats för kvinnor. Hittills har denna ökade risk beskrivits för själva behandlingen, inklusive konditioneringsregimer utan karmustin (t.ex. helkroppsstrålning eller busulfan-

cyklofosfamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosfamid, 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 förväntad 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 av 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 yngre än 5 år vid tiden för behandling dog av lungfibros; varken karmustindosen eller en ytterligare vinkristindos eller strålbehandling av ryggmärken kunde påverka den dödliga utgången.

Alla återstående överlevande patienter som var tillgängliga för uppföljning fick diagnosen lungfibros. Användning av karmustin till 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 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Karmustin är ett cellcykelfas icke-specifikt antineoplastiskt medel av nitrosureatyp, som utövar tumörcytotoxisk verkan via multipla mekanismer. Som alkylerande medel kan det alkylera reaktiva ställen på nukleoproteiner, och stör på så sätt DNA- och RNA-syntesen och DNA-reparationsmekanismen. Det kan bilda interstrand-tvårbindingar i DNA, som förhindrar replikation och transkription av DNA. Dessutom är karmustin känt för att karbamylera lysinrester på proteiner, med irreversibel inaktivering av enzymer som följd, däribland av glutationreduktas. Karmustins karbamyliserande aktivitet anses vara allmänt mindre signifikant än den alkylerande aktiviteten i dess verkan på tumörer, men karbamylering 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 alkylering och karbamylering. De alkylerande intermediärerna tros stå bakom karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamyliserande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamyliserande aktivitet rapporterades å ena sidan bidra till deras modersubstans cytotoxiska egenskaper genom hämning av enzymer för DNA-reparation. Å andra sidan har det spekulerats om att den karbamyliserande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

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

Pediatrisk population

Karmustin 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 hanråtta 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 polyetenplast; 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

Öppnad injektionsflaska

2 år.

Efter beredning (beredd stamlösning)

Kemisk och fysikalisk stabilitet av beredd stamlösning har visats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

Efter spädning (efter spädning av infusionsvätska, lösning)

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen efter spädning av infusionsvätska, lösning, i natriumklorid för injektionsvätskor, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos för injektionsvätskor, lösning vid slutkoncentrationen 0,2 mg/ml förvarad i en glas- eller polypropenbehållare, har visats i fyra 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 tre timmar vid 20 till 25 °C, skyddat mot ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart, om inte metoden för öppnande, beredning och spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

****24 timmars förvaringstid för den slutliga spädda lösningen är den totala tiden som karmustin befinner sig i lösningen, inklusive tiden den bereds genom användning av etanol och vatten för injektionsvätskor.**

Lösningen ska skyddas mot ljus tills administreringen är avslutad.

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

Carmustine Accordpharma 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pulver: Bärnstensfärgad glasflaska förseglad med en grå bromobutylgummipropp med en aluminiumförsegling med polypropenlock

Vätska: Klar glasflaska förseglad med en butylgummipropp belagd med fluorokarbonpolymer och aluminiumförsegling med polypropenlock

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1 injektionsflaska med 50 mg pulver och
1 injektionsflaska med 3 ml vätska
Förpackningar med 10 injektionsflaskor med 50 mg pulver och
10 injektionsflaskor med 3 ml vätska

Carmustine Accordpharma 300 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pulver: Bärnstensfärgad glasflaska förseglad med en grå bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling med polypropenlock

Vätska: Klar glasflaska förseglad med en klorobutylgummipropp belagd med flurotecfilm och aluminiumförsegling med polypropenlock

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1 injektionsflaska med 300 mg pulver och
1 injektionsflaska med 9 ml vätska
Förpackningar med 10 injektionsflaskor med 300 mg pulver och
10 injektionsflaskor med 9 ml vätska

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 ytterligare spädningar ska ske under aseptiska förhållanden.

Den frystorkade produkten innehåller inga konserveringsmedel och är endast lämplig för engångsbruk. Lyofilisatet kan se ut som ett fint pulver, men hanteringen kan göra att det ser ut som ett tyngre och klumpigare lyofilisat i stället för ett pulvrigt lyofilisat. Detta beror på den frystorkade kakans mekaniska instabilitet. Närvaro av en oljig film kan vara ett tecken på att läkemedlet smälter. Sådana produkter får inte användas på grund av risken för temperaturavvikelser till över 30 °C. Detta läkemedel får inte längre användas. Om du inte är säker på om produkten är tillräckligt nedkyld ska du

genast granska varje enskild injektionsflaska i kartongen. Kontrollera detta genom att hålla upp injektionsflaskan i starkt ljus.

Beredning och spädning av pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp karmustin (pulver) med nödvändig mängd medföljande steril kylförvarad etanolvätska i primärförpackningen (brun injektionsflaska av glas). Karmustin måste vara helt upplöst i etanol före sterilt vatten för injektionsvätskor tillsätts. Tillsätt därefter aseptiskt nödvändig mängd sterilt vatten för injektionsvätskor till alkohollösningen. Stamlösningen måste blandas noggrant.

Injektionsflaska med pulver	Injektionsflaska med vätska (etanol)	Nödvändig volym vätska (etanol)	Nödvändig volym vatten för injektionsvätskor	Stamlösningens koncentration
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

En ml av den beredda stamlösningen innehåller 3,3 mg karmustin i 10 % etanol. Beredning enligt rekommendation ger en klar, färglös till gulaktig stamlösning som är fri från synliga partiklar. Den ska omedelbart spädas ytterligare med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning i den mängd som krävs för att få en slutkoncentration på 0,2 mg/ml. Den spädda lösningen (dvs. den bruksfärdiga lösningen) ska blandas i minst 10 sekunder före administrering. Den bruksfärdiga lösningen ska administreras under 1-2 timmar.

Infusionen ska ges med hjälp av ett PVC-fritt infusionsset av polyeten (PE). Under administreringen av läkemedlet ska glas- eller polypropenbehållaren användas. Vidare måste den bruksfärdiga lösningen skyddas mot ljus (t.ex. med hjälp av aluminiumfolie som lindas runt den bruksfärdiga lösningens behållare), och helst förvaras vid en temperatur under 20–25 °C, eftersom karmustin bryts ned snabbare vid högre temperaturer.

Infusion av karmustin under kortare tid än en timme kan ge en intensiv smärta och brännande känsla på injektionsstället (se avsnitt 4.2).

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

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

50 mg: 61496
300 mg: 61497

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-09-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-16