

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carmustine Obvius, 100 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg carmustin.

Efter rekonstitution og fortynding (se pkt. 6.6) indeholder én ml opløsning 3,3 mg carmustin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ampul med solvens indeholder 3 ml ethanol, vandfri (svarende til 2,37 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pulver: hvidt til næsten hvidt pulver eller lyofilisat.

Solvens: klar, farveløs væske.

pH og osmolaritet af færdige opløsninger klar til infusion er:

pH 4,0 til 5,0 og 385-397 mOsm/l (ved fortynding i glucose 50 mg/ml [5 %] injektionsvæske, opløsning) og

pH 4,0 til 6,8 og 370-378 mOsm/l (ved fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvæske, opløsning).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Carmustin er som eneste middel eller i kombination med andre antineoplastiske midler og/eller andre behandlingstiltag (røntgenterapi, kirurgi) effektivt til behandling af følgende maligne neoplasmer:

- Hjernesvulster (glioblastom, hjernestamme-gliom, medulloblastom, astrocytom og ependymom), hjernemetastaser
- Non-Hodgkins lymfom og Hodgkins sygdom som sekundær behandling
- Tumorer i mave-tarmkanalen
- Malignt melanom i kombination med andre antineoplastiske lægemidler
- som forbehandling forud for autolog hæmatopoietisk stamfadercelletransplantation (HPCT) ved ondartede hæmatologiske sygdomme (Hodgkins sygdom/Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering og administration

Carmustine Obvius må kun administreres af specialister i kemoterapi og under tilbørligt medicinsk opsyn

Dosering

Initialdoser

Den anbefalede dosis Carmustine Obvius som eneste behandling hos tidligere ubehandlede patienter er 150 til 200 mg/m² intravenøst hver 6. uge. Den kan gives som en enkelt dosis eller opdelt i daglige infusioner såsom 75 til 100 mg/m² i to på hinanden følgende dage.

Når Carmustine Obvius anvendes i kombination med andre myelosuppressive lægemidler eller hos patienter, hvis knoglemarvsreserve er depleteret, bør doserne justeres i henhold til patientens hæmatologiske profil som vist nedenfor.

Overvågning og efterfølgende doser

Der bør ikke gives en ny cyklus af Carmustine Obvius, før de cirkulerende blodelementer igen har et acceptabelt niveau (blodplader over 100 000/mm³, leukocytter over 4 000/mm³), og det er sædvanligvis i løbet af seks uger. Der bør hyppigt foretages blodtælling, og nye behandlingsforløb bør først gives efter seks uger på grund af forsinket hæmatologisk toksicitet.

Doser efter initialdosis bør justeres i henhold til patientens hæmatologiske respons på den foregående dosis, både ved monoterapi og ved kombinationsbehandling med andre myelosuppressive lægemidler. Følgende plan foreslås som vejledning for dosisjustering:

Tabel 1

<i>Lavpunkt efter forudgående dosis</i>		<i>Procentdel af tidligere dosis, der bør gives</i>
<i>Leukocytter/mm³</i>	<i>Trombocytter/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 %

I tilfælde, hvor lavpunktet efter den indledende dosis ikke falder i samme række for leukocytter og blodplader (f.eks. leukocytter >4 000 og blodplader <25 000), bør der anvendes den værdi, der giver den laveste procentdel af den tidligere anvendte dosis, (hvis blodplader f.eks. <25 000, bør der højst gives 50 % af den tidligere dosis).

Der er ingen begrænsninger for varigheden af behandlingen med carmustin. Hvis tumoren viser sig at være uhelbredelig, eller der opstår alvorlige eller uacceptable bivirkninger, skal carmustin seponeres.

Forbehandling forud for HPCT

Carmustin gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler til patienter med ondartede hæmatologiske sygdomme før HPCT i en dosis på 300 - 600 mg/m² intravenøst.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Carmustin er kontraindiceret hos børn og unge <18 år (se pkt. 4.3)

Ældre

Generelt bør der udvises forsigtighed ved valg af dosis til ældre, idet der sædvanligvis begyndes i den lave ende af dosisområdet som afspejling af den større hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og hensyn til samtidig sygdom eller behandling med andre lægemidler. Da ældre patienter har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion, bør der udvises forsigtighed ved valg af dosis, og den glomerulære filtreringshastighed bør overvåges, og dosis reduceres i overensstemmelse dermed.

Nedsat nyrefunktion

For patienter med nedsat nyrefunktion bør dosis af Carmustine Obvius reduceres, hvis den glomerulære filtreringshastighed er reduceret.

Administration

Carmustine Obvius er til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding.

Ved at rekonstituere pulveret med solvensen skal der fremstilles en opløsning, idet der tilsættes yderligere 27 ml vand til injektionsvæsker. Ved rekonstitution og fortynding i henhold til det anbefalede fås en klar, farveløs til lysegul stamopløsning, som skal fortyndes yderligere med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Den resulterende brugsklare infusionsvæske, opløsning, bør derefter administreres straks med intravenøst drop i løbet af en periode på 1-2 timer, beskyttet mod lys. Infusionsvarigheden bør ikke være mindre end én time, da infusionen ellers medfører brændende fornemmelse og smerter i det injicerede område. Det injicerede område skal overvåges under administrationen.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre nitrosourinstoffer eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær knoglemarvsdepression

Svær (terminal) nyrefunktionsnedsættelse

Børn og unge

Amning

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pulmonal toksicitet kendetegnet af lungeinfiltrater og/eller -fibrose er beskrevet at forekomme med en hyppighed på op til 30 %. Dette kan forekomme inden for 3 års behandling og synes at være dosisrelateret, idet kumulative doser på 1 200-1 500 mg/m² er forbundet med forhøjet sandsynlighed for lungefibrose. Til risikofaktorerne hører rygning, luftvejssygdomme, præeksisterende radiografiske abnormiteter, sekventiel eller samtidig thoraxbestråling og sammenhæng med andre stoffer, der forårsager lungebeskadigelse. Ved baseline bør der foretages undersøgelse af lungefunktion og røntgen af thorax, og under behandlingen hyppige lungefunktionstests. Patienter med en baselineværdi på under 70 % af den forventede tvungne vitalkapacitet (FVC) eller carbonmonoxid-diffusionsevne (DLCO) har særlig risiko.

Der er rapporteret om en øget risiko for pulmonal toksicitet ved forbehandling og HPCT for kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko beskrevet for selve behandlingen inklusive forbehandling uden carmustin (f.eks. TBI eller busulfan-cyclophosphamid) eller med carmustin (BEAM: carmustin, etoposid, cytarabin og melphalan eller CBV: cyclophosphamid, carmustin og etoposid).

Høj dosisbehandling med carmustin (især med 600 mg/m²) inden hæmatopoietisk stamcelletransplantation har vist sig at øge risikoen for forekomst og sværhedsgrad af pulmonal toksicitet. Hos patienter med andre risici for pulmonal toksicitet skal brugen af carmustin derfor afvejes mod risiciene.

Ved høj dosisbehandling med carmustin stiger risikoen og sværhedsgraden for infektioner, hjerte-, lever-, gastrointestinal og nyretoksicitet, sygdomme i nervesystemet og elektrolyt-abnormiteter (hypokalæmi, hypomagnesæmi og hypophosphatemia).

Patienter med comorbiditeter og værre sygdomsstatus har en højere risiko for bivirkninger. Dette skal respekteres, især for ældre patienter.

Lever- og nyrefunktion bør ligeledes kontrolleres før behandling og overvåges regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.8).

Neutropen enterokolitis kan forekomme som behandlingsrelateret bivirkning efter behandling med kemoterapeutiske midler.

Carmustin er karcinogent hos rotter og mus i doser, der er mindre end den anbefalede humane dosis baseret på legemsoverflade (se pkt. 5.3).

Knoglemarvstoksicitet er en almindelig, svær toksisk bivirkning af carmustin. Komplet blodtælling bør foretages hyppigt i mindst seks uger efter en dosis. Ved nedsat antal blodplader, leukocytter eller erythrocytter i kredsløbet, enten som resultat af tidligere kemoterapi eller af anden årsag, bør dosis justeres, se tabel 1, pkt. 4.2. Lever-, nyre- og lungefunktion bør kontrolleres og overvåges regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.8). Doseringen med Carmustine Obvius må ikke gentages hyppigere end hver sjette uge. Knoglemarvstoksiciteten af carmustin er kumulativ, hvorfor der skal tages stilling til dosisjustering på basis af lavpunktet af blodtælling ved forudgående doser (se pkt. 4.2).

Administration af carmustin direkte i arteria carotis anses for eksperimentel og er blevet sat i forbindelse med okulær toksicitet.

En dosis på 600 mg/m² af dette lægemiddel administreret til en voksen, der vejer 70 kg, ville resultere i eksponering for 370 mg/kg ethanol, hvilket kan forårsage en stigning i blodalkoholkoncentration (BAC) på ca. 61,7 mg/100 ml. Til sammenligning er BAC for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl, sandsynligvis ca. 50 mg/100 ml. Samtidig administration med medicin, der indeholder f.eks. propylenglykol eller ethanol, kan føre til ophobning af ethanol og fremkalde bivirkninger. Da dette lægemiddel normalt gives langsomt over 6 timer, kan virkningen af alkohol være reduceret.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Phenytoin og dexamethason

Antiepileptika i kombination med kemoterapeutika må forventes at have reduceret aktivitet.

Cimetidin

Samtidig brug af cimetidin fører til forsinket, kraftig og formodentlig toksisk virkning af carmustin (som følge af hæmningen af metabolismen af carmustin).

Digoxin

Samtidig brug af digoxin medfører forsinket, moderat og formodentlig nedsat virkning af digoxin (som følge af nedsat digoxinabsorption).

Melphalan

Samtidig brug af melphalan øger risikoen for pulmonal toksicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception til mænd og kvinder

Kvinder bør anvende effektiv prævention for at undgå at blive gravide under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Mandlige patienter bør tilrådes at anvende tilstrækkelig prævention under behandlingen med carmustin og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Carmustin bør ikke administreres til gravide patienter. Der er ikke fastlagt sikker anvendelse under graviditet, hvorfor fordelene skal afvejes nøje mod risikoen for toksicitet. Carmustin er

embryotoksisk hos rotter og kaniner og teratogent hos rotter i doser ækvivalente med den humane dosis (se pkt. 5.3). Hvis Carmustine obvius anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen, bør patienten advares om den mulige risiko for barnet.

Amning

Det er ukendt, om pentosanpolysulfatnatrium/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Carmustine Obvius er kontraindiceret under amning og i op til syv dage efter behandlingen (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Carmustin kan nedsætte den mandlige fertilitet. Mænd bør oplyses om den potentielle risiko for infertilitet og rådes til at søge rådgivning om fertilitet/familieplanlægning inden behandlingen med carmustin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Carmustine Obvius påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog må der tages hensyn til, at alkoholindholdet i disse lægemidler kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Tabellen indeholder bivirkninger, som er angivet i løbet af behandlingen med dette lægemiddel, men som ikke nødvendigvis har årsagssammenhæng med lægemidlet. Da de kliniske undersøgelser er udført under meget specifikke betingelser, afspejler de observerede bivirkningsfrekvenser ikke nødvendigvis de hyppigheder, der ses i klinisk praksis. Generelt er der medtaget bivirkninger, der er rapporteret hos mere end 1 % af patienterne i studierne vedrørende produktmonografien eller i de pivotale studier og/eller er udpeget som klinisk vigtige. Når der foreligger placebokontrollerede forsøg, medtages bivirkninger, hvis hyppighed er $\geq 5\%$ højere i behandlingsgruppen.

Liste over bivirkninger

Følgende tabel indeholder bivirkninger af carmustin angivet i henhold til MedDRA's systemorganklasse og hyppighedskonvention og efter faldende alvorlighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

MedDRA systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Akut leukæmi, knoglemarvsdysplasi – efter langvarig anvendelse.
Blod og lymfesystem		
	Meget almindelig	Myelosuppression.

	Almindelig	Anæmi.
Nervesystemet	Meget almindelig	Ataksi, svimmelhed, hovedpine.
	Almindelig	Encefalopati (høj dosisbehandling og dosisbegrænsende).
	Ikke kendt	Muskelsmerter, status epilepticus, krampeanfald, grand mal anfald.
Øjne	Meget almindelig	Okulær toksicitet, forbigående rødme af konjunktiva og sløret syn som følge af retinal blødning.
Hjerte	Meget almindelig	Hypotension som følge af alkoholindholdet i solvenset (høj dosisbehandling).
	Ikke kendt	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Flebitis.
	Sjælden	Veno-okklusiv sygdom (høj dosisbehandling).
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget Almindelig	Pulmonal toksicitet, interstitiel fibrose (ved langtidsbehandling og ved kumulativ dosis)* Pneumonitis.
	Sjælden	Interstitiel fibrose (ved lavere doser).
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Emetogent potentiale. Kvalme og opkastning af svær grad
	Almindelig	Anoreksi, konstipation, diarré, stomatitis.
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet, reversibel, forsinket op til 60 dage efter administration (høj dosisbehandling og dosisbegrænsende), manifesteret ved: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubin, reversibel stigning - alkalisk fosfatase, reversibel stigning - ASAT, reversibel stigning.
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Dermatitis ved topikal anvendelse bedres ved nedsat koncentration af tilberedt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved accidentiel hudkontakt.

	Almindelig	Alopeci, rødme (som følge af alkoholindholdet i solvenset; øget ved administrationstid <1-2 timer), reaktion på injektionsstedet.
	Ikke kendt	Risiko ved ekstravasation: blæredannende
Nyrer og urinveje	Sjælden	Renal toksicitet.
Det reproduktive system og mammae	Sjælden	Gynækomasti.
	Ikke kendt	Infertilitet, teratogenese.
Metabolisme og ernæringslidelser	Ikke kendt	Elektrolyt-abnormiteter (hypokalæmi, hypomagnesemia og hypofosfatæmi)

* Der er rapporteret om en øget risiko for pulmonal toksicitet ved forbehandling og HPCT for kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko beskrevet for selve behandlingen inklusive forbehandling uden carmustin (f.eks. TBI eller busulfan-cyclophosphamid) eller med carmustin (BEAM: carmustin, etoposid, cytarabin og melphalan eller CBV: cyclophosphamid, carmustin og etoposid).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Myelosuppression er meget almindelig og begynder 7-14 dage efter administration, med restitution 42-56 dage efter administration. Myelosuppressionen er afhængig af dosis og kumulativ dosis, og er ofte bifasisk.

Luftveje, thorax og mediastinum

Pulmonal fibrose (med dødeligt udfald), pulmonal infiltration

Pulmonal toksicitet er iagttaget hos op til 30 % af patienterne. I tilfælde hvor den pulmonale toksicitet satte ind tidligt (inden for 3 års behandling) forekom der pulmonale infiltrater og/eller pulmonal fibrose, som i nogle tilfælde var dødelig. Patienterne var mellem 22 måneder og 72 år. Risikofaktorer omfatter rygning, luftvejssygdom, eksisterende radiografiske abnormiteter, sekventiel eller samtidig bestråling af thorax samt kombination med andre aktive stoffer, der kan forårsage lungebeskadigelse. Incidensen af bivirkninger er sandsynligvis dosisrelateret; kumulative doser på 1 200-1 500 mg/m² er sat i forbindelse med øget sandsynlighed for pulmonal fibrose. Under behandlingen bør der regelmæssigt foretages lungefunktionstests (FVC, DLCO). Risikoen gælder navnlig patienter med en baselineværdi på <70 % af den forventede tvungne vitalkapacitet eller carbonmonoxiddiffusionskapacitet i disse tests.

Hos patienter, der har fået carmustin i barndommen eller som unge, er der beskrevet tilfælde af ekstremt sent indsættende lungefibrose (op til 17 år efter behandlingen).

Langsigtet opfølgende overvågning af 17 patienter, som overlevede hjernetumorer i barndommen, viste, at 8 af dem bukkede under for lungefibrose. To af disse 8 dødsfald fandt sted inden for de første 3 års behandling, og 6 af dem fandt sted 8-13 år efter behandlingen. Medianalderen af de patienter, der døde under behandlingen, var 2,5 år (1-12 år), Medianalderen af de langtidsoverlevende efter behandlingen var 10 år (5-16 år). Alle patienter, der på behandlingstidspunktet var yngre end 5 år, døde af lungefibrose; hverken dosis af carmustin eller en supplerende vincristindosis eller spinal bestråling havde betydning for det dødelige udfald. Alle tilbageværende overlevende, der var til rådighed for opfølgning, blev diagnosticeret med lungefibrose. Carmustin er kontraindiceret til børn og unge <18 år (se pkt. 4.3).

Den pulmonale toksicitet manifesterede sig i post-marketingfasen også som pneumonitis og interstitiel lungesygdom. Pneumonitis ses for doser >450 mg/m², og interstitiel lungesygdom ses ved langvarig behandling og kumulativ dosis >1 400 mg/m²

Emetogent potentiale

Det emetogene potentiale er højt i doser >250 mg/m² og højt til moderat i doser ≤250 mg/m². Kvalme og opkastning er af svær grad, begynder inden for 2-4 timer af administration og varer i 4-6 timer.

Renal toksicitet

Renal toksicitet er sjælden, men forekommer ved kumulative doser <1 000 mg/m²

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Det vigtigste symptom på forgiftning er myelosuppression. Derudover kan der forekomme følgende alvorlige bivirkninger: levernekrose, interstitiel pneumonitis, encefalomyelitis. Der er ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, alkyleringsmidler, nitrosourestoffer; ATC-kode L01AD01

Virkningsmekanisme

Carmustin er et celleyklusfase-uspecifikt antineoplastisk middel af nitrosourestof-typen, som udøver tumorcytotoksicitet via flere mekanismer. Som et alkylerende middel kan det alkylere reaktive steder på nukleoproteiner og således interferere med DNA- og RNA-syntesen og DNA-reparation. Det er i stand til at danne tværbindinger mellem kæderne i DNA, hvilket forhindrer DNA-replikation og transkription. Derudover vides carmustin at bevirke carbamoylering af lysinrester på proteiner, hvilket forårsager irreversibel inaktivering af enzymer, herunder glutathionreduktase. Den carbamoylerende aktivitet af carmustin anses sædvanligvis for at have mindre betydning end den alkylerende aktivitet for dets virkning på tumorer, men carbamoylering kan tjene til at hæmme DNA-reparation.

Farmakodynamiske virkninger

Den antineoplastiske og toksiske aktivitet af carmustin kan skyldes dets metabolitter. Carmustin og beslægtede nitrosourestoffer er ustabile i vandig opløsning og nedbrydes spontant til reaktive mellemprodukter, der er i stand til at alkylere og carbamylere. De alkylerende mellemprodukter menes at være ansvarlige for carmustins antitumorvirkning. Der er imidlertid delte meninger om de carbamoylerende mellemprodukters rolle som mediatorer af nitrosourestoffernes biologiske virkninger. På den ene side er deres carbamoylerende aktivitet beskrevet at bidrage til moderstoffernes cytotoksiske egenskaber ved at hæmme enzymer til DNA-reparation. På den anden side er det blevet foreslået, at den carbamoylerende beskaffenhed kan mediere nogle af de toksiske virkninger af carmustin.

Carmustin krydser let blod-hjernebarrieren på grund af sin lipofile natur.

Pædiatrisk population

Carmustine Obvius bør ikke anvendes hos børn og unge på grund af høj risiko for pulmonal toksicitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Efter intravenøs administration nedbrydes carmustin hurtigt, så der ikke kan detekteres intakt stof efter 15 minutter. Som følge af sin høje lipidopløselighed og manglende ionisering ved fysiologisk pH passerer carmustin meget let blod-hjernebarrieren. Koncentrationen af radioaktivitet i cerebrospinalvæsken er mindst 50 % højere end den, der samtidig kan måles i plasma. Kinetikken af carmustin hos mennesker kan beskrives ved en to-compartment model. Efter intravenøs infusion i løbet af 1 time falder plasmaniveauet af carmustin med et bifasisk forløb. Halveringstiden α er 1-4 minutter, og halveringstiden β er 18-69 minutter.

Biotransformation

Carmustins metabolitter formodes at være årsag til dets antineoplastiske og toksiske aktivitet.

Elimination

Ca. 60-70 % af den totale dosis udskilles i urinen i løbet af 96 timer, og ca. 10 % som CO₂ gennem respirationen. Det er ikke fastlagt, hvad der sker med den resterende del.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carmustin var embryotoksisk og teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved dosisniveauer ækvivalente med den humane dosis. Carmustin påvirkede fertiliteten hos hanrotter ved doser over den humane dosis. Carmustin var ved klinisk relevante dosisniveauer karcinogent hos rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Ingen hjælpestoffer.

Opløsningsmiddel

Ethanol, vandfri

6.2 Uforlideligheder

Den intravenøse opløsning er ustabil i beholdere af polyvinylchlorid. Al plast, der kommer i kontakt med carmustin infusionsvæske, opløsning (f.eks. infusionsæt mv.), bør være PVC-fri polyethylenplast, ellers bør der anvendes glas.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år.

Efter rekonstitution og fortynding

Opløsningen bør administreres inden for 3 timer. Opløsningen bør beskyttes mod lys, indtil indgivelsen er afsluttet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedkølet (2°C til 8°C).

Opbevar hætteglasset og ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og yderligere fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

Brunt hætteglas af glas af hydrolysetype I (50 ml) med lysegrå 20 mm prop af brombutylgummi forsejlet med en mørkerød afrivningskapsel af aluminium.

Solvens

Klar glasampul type I (5 ml).

En pakning indeholder ét hætteglas med 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og én ampul med 3 ml solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Carmustin pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder intet konserveringsstof og er ikke bestemt til at være et flerdosis-hætteglas. Rekonstitution og yderligere fortynding bør finde sted under aseptiske betingelser.

Det frysetørrede produkt indeholder ikke konserveringsstof og er kun egnet til engangsbrug. Lyofilisatet kan fremstå som et fint pulver, men håndtering kan få det til at fremstå mere som et tungt, klumpet lyofilisat end som et pulverformigt lyofilisat, hvilket skyldes den mekaniske ustabilitet af det frysetørrede kompakte pulver. Tilstedeværelsen af en olieagtig film kan være et tegn på smeltning af lægemidlet. Sådanne produkter accepteres ikke til brug på grund af risikoen for temperaturudsving til over 30 °C. Dette lægemiddel må ikke anvendes længere. Hvis det ikke er klart, om produktet er tilstrækkeligt afkølet, skal hvert eneste hætteglas i kartonen straks inspiceres. Til verifikation heraf holdes hætteglasset i skarpt lys.

Rekonstitution og fortynding af pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Opløs carmustin (100 mg pulver) med 3 ml af det medfølgende sterile, nedkølede ethanol-solvens i den primære emballage (det brune hætteglas). Carmustin skal være fuldstændig opløst i ethanol, før der tilsættes sterilt vand til injektionsvæsker.

Derefter tilsættes aseptisk 27 ml sterilt vand til den alkoholiske opløsning. De 30 ml stamopløsning skal blandes omhyggeligt. Ved rekonstitution som anbefalet fås en klar, farveløs til gullig stamopløsning.

De 30 ml stamopløsning skal straks fortyndes ved, at de 30 ml stamopløsning tilsættes enten 500 ml 5 % glucose eller 500 ml NaCl 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i glasbeholdere. De 530 ml fortyndet opløsning (dvs. den brugsklare opløsning) blandes i mindst 10 sekunder før administration. Den brugsklare opløsning bør administreres i løbet af 1-2 timer, og administrationen bør være afsluttet senest 3 timer efter rekonstitution af produktet.

Administration af infusionen skal foretages med et PVC-frit PE-infusions sæt.

Til administration af lægemidlet anvendes en passende beholder af glas. Desuden skal den brugsklare opløsning beskyttes mod lys (f.eks. at vikle alufolie omkring beholderen med brugsklar opløsning) og opbevares ved temperaturer fortrinsvis under 20-22 °C, da carmustin nedbrydes hurtigere ved højere temperatur.

Hvis Carmustine Obvius infunderes i et tidsrum på under 1 time, kan det medføre intensiv smerte og brændende fornemmelse på injektionsstedet (se pkt. 4.2).

Retningslinjer for sikker håndtering og bortskaffelse af antineoplastiske midler skal overholdes.

Ubrugt lægemiddel eller affald bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Nederlandene

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
EU/1/18/1278/001**

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 19.07.2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

03/2022

Detaljeret information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside på <http://www.ema.europa.eu>