

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ampulle med væske inneholder 3 ml etanol, vannfri (tilsvarende 2,37 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver: hvitt til nesten hvitt pulver eller lyofilisat.

Væske: fargeløs, klar væske.

pH og osmolaritet i brukklare infusjonsvæsker er:

pH 4,0 til 5,0 og 385–397 mOsm/l (hvis fortynnet i glukose 50 mg/ml [5 %] injeksjonsvæske, oppløsning) og

pH 4,0 til 6,8 og 370–378 mOsm/l (hvis fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injeksjonsvæske, oppløsning).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Karmustin 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), 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 autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HPCT) ved maligne hematologiske sykdommer (Hodgkins sykdom / Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Startdoser

Den anbefalte dosen av Carmustine Obvius 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 to påfølgende dager.

Når Carmustine Obvius 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 Obvius 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 uhelbredelig eller det oppstår alvorlige eller uakseptable bivirkninger, skal karmustinbehandling avbrytes.

Forbehandling før HPCT

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

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

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

Eldre

Generelt bør dosevalg til en eldre pasient foretas med forsiktighet, vanligvis startes i nedre del av doseområdet, gjenspeile høyere forekomst 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 Obvius reduseres dersom den glomerulære filtrasjonshastigheten er redusert.

Administrasjonsmåte

Carmustine Obvius er til intravenøs bruk etter rekonstituering og videre fortynning.

Etter rekonstituering av pulver med medfølgende væske, skal det lages en stamoppløsning ved å tilsette 27 ml vann til injeksjonsvæsker. Rekonstituering og fortynning som anbefalt gir en klar, fargeløs til lysegul stamoppløsning, som skal fortynnes ytterligere med 500 ml 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. Varigheten av infusjonen skal ikke være mindre enn én time, da det ellers vil oppstå svie og smerter på injeksjonsstedet. Injeksjonsstedet skal overvåkes under administrering.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre nitrosureaforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig benmargshemming.

Alvorlig (terminal) nedsatt nyrefunksjon.

Barn og ungdom.

Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lungetoksisitet kjennetegnet ved lungeinfiltrater og/eller fibrose er rapportert med en hyppighet på inntil 30 %. Dette kan oppstå i løpet av 3 års behandling og synes å være doserelatert, hvor kumulative doser på 1200–1500 mg/m² er forbundet med økt sannsynlighet for lungefibrose. Risikofaktorer omfatter røyking, underliggende respiratorisk tilstand, underliggende radiografifunn av avvik, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og forbindelse med andre substanser som medfører lungeskade. Det skal foretas lungefunksjonsstudier og røntgen thorax ved baseline samt hyppige lungefunksjonstester under behandling. Pasienter med baselineverdi under 70 % av forventet forsert vitalkapasitet (FVC) eller diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) har særlig risiko.

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

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

Ved høydosebehandling med karmustin øker risikoen for og alvorlighetsgraden av infeksjoner, hjerte-, lever-, gastrointestinal- og nyretoksisitet.

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

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

Tyflitt kan oppstå som behandlingsrelatert bivirkning ved behandling med kjemoterapeutika.

Karmustin er karsinogent hos rotte 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 blodtelling bør foretas hyppig i minst seks uker etter en dose. Ved redusert antall sirkulerende trombocytter, leukocytter eller erytrocytter enten etter tidligere kjemoterapi eller av andre årsaker skal dosen justeres, se tabell 1, pkt. 4.2. Lever-, nyre- og lungefunksjon bør sjekkes og overvåkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.8). Det bør ikke gis nye doser av Carmustine Obvius hyppigere enn hver sjettede uke. Karmustins benmargstoksisitet er kumulativ, og derfor bør dosejustering overveies på bakgrunn av nadir blodcelletall etter forrige dose (se pkt. 4.2).

Direkte administrering av karmustin i karotidarterien anses som eksperimentelt og har vært forbundet med okulær toksisitet.

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 370 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 61,7 mg/100 ml. Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på 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. Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 6 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fenytoin og deksametason

I kombinasjon med kjemoterapeutika må det forventes redusert aktivitet av antiepileptika.

Cimetidin

Samtidig bruk av cimetidin medfører forsinket, betydelig økt toksisk effekt av karmustin med mistenkt årsakssammenheng (på grunn av hemming av metabolismen til karmustin).

Digoksin

Samtidig bruk av digoksin medfører forsinket, moderat redusert effekt av digoksin med mistenkt årsakssammenheng (på grunn av redusert digoksinabsorpsjon).

Melfalan

Samtidig bruk av melfalan medfører økt risiko for lungetoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner skal bruke effektiv 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 fordelen veies grundig mot risikoen for toksisitet. Karmustin er embryotoksisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte, gitt i doser tilsvarende human dose (se pkt. 5.3). Dersom Carmustine Obvius brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med Carmustine Obvius, 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. Carmustine Obvius er kontraindisert ved amming og inntil sju dager etter behandling (se pkt. 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen omfatter bivirkninger som ble rapportert under behandling med dette legemidlet, men ikke nødvendigvis har en årsakssammenheng med legemidlet. Siden kliniske studier gjennomføres ved svært spesifikke betingelser, gjenspeiler ikke nødvendigvis den observerte bivirkningsfrekvensen forekomsten som observeres ved klinisk bruk. Bivirkninger tas vanligvis med dersom de er rapportert hos mer enn 1 % av pasientene i produktmonografien eller avgjørende studier, og/eller anses som klinisk signifikante. Når placebokontrollerte studier foreligger, tas bivirkninger med dersom forekomsten er ≥ 5 % høyere i behandlingsgruppen.

Bivirkningstabell

Følgende tabell omfatter bivirkninger av karmustin listet opp etter MedDRA organklassesystem 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 (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Akutt leukemi, benmargsdysplasi – etter langtidsbruk.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Myelosuppresjon.
	Vanlige	Anemi.
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Ataksi, svimmelhet, hodepine.
	Vanlige	Encefalopati (høydosebehandling og dosebegrensede).
	Ikke kjent	Muskelsmerter, status epilepticus, krampeanfall, grand mal-anfall.

Øyesykdommer	Svært vanlige	Øyetoksisitet, forbigående konjunktival rødhet og tåkesyn som følge av retinablødning.
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon, grunnet væskens 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: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubin, reversibel økning - alkalisk fosfatase, reversibel økning - ASAT, reversibel økning.
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Dermatitt ved topikal bruk bedres ved redusert konsentrasjon av sammensatt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved utilsiktet hudkontakt.
	Vanlige	Alopeci, rødming (grunnet væskens alkoholinnhold, økt ved administrasjonstider < 1–2 timer), reaksjon på injeksjonsstedet.
	Ikke kjent	Ekstravaseringerisiko: 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	Elektrolyttavvik (hypokalemi, hypomagnesemi, hypofosfatemi)

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon er svært vanlig og starter 7–14 dager etter administrering med restituering 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, respiratorisk sykdom, underliggende radiografifunn av avvik, 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 forbundet med økt sannsynlighet for lungefibrose. Under behandling skal lungefunksjonstester (FVC, DLCO) foretas regelmessig.

Pasienter med en baselineverdi under 70 % av forventet forsert vitalkapasitet eller diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ved disse testene har særlig 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 8 dødsfallene forekom de 3 første behandlingsårene, og 6 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.

Alle de andre overlevende 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 (se nedenfor).

Statens legemiddelverk

Nettside: 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 seter på nukleoproteiner, og dermed interferere med DNA- og RNA-syntese og DNA-reparasjon. Det kan danne kryssbindinger mellom DNA-tråder, noe som hemmer DNA-replikasjon og -transkripsjon. I tillegg er det kjent at karmustin karbamoylerer lysinrester på proteiner, noe som medfører irreversibel inaktivering av enzymer, inkludert glutationreduktase. Karmustins karbamoyleringsaktivitet anses vanligvis mindre signifikant enn alkyleringsaktiviteten i dets virkning på svulster, men karbamoylering kan fungere ved å hemme DNA-reparasjon.

Farmakodynamiske effekter

Karmustins antineoplastiske og toksiske aktivitet kan skyldes dets metabolitter. Karmustin og relaterte nitrosureaforbindelser er ustabile i vandige oppløsninger og nedbrytes spontant til reaktive intermediære forbindelser med alkylerings- og karbamoyleringsevne. Karmustins antitumoreffekt antas å kunne tilskrives de intermediære alkyleringsmidlene. Det er imidlertid delte meninger om betydningen av de intermediære karbamoyleringsmidlene som mediatorer for nitrosureaforbindelsenes biologiske effekter. På én side er deres karbamoyleringsaktivitet rapportert å bidra til modersubstansenes cytotoxiske egenskaper ved å hemme DNA-reparasjonsenzymer. 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.

Pediatrik populasjon

Carmustine Obvius 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 cerebrospinalvæske 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 har antineoplastisk og toksisk aktivitet.

Eliminasjon

Omtrent 60–70 % av en total dose utskilles i urin innen 96 timer og ca. 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 hannrotte ved doser høyere enn human dose. Ved klinisk relevante dosenivåer var karmustin karsinogent hos rotte og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Ingen hjelpestoffer.

Væske

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, etc.) skal være av PVC-fri polyetylenplast, ellers skal det brukes glassutstyr.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter rekonstituering og fortynning

Oppløsningen skal administreres innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning av legemidlet. Oppløsningen skal beskyttes mot lys til avsluttet administrasjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Oppbevar hetteglasset og ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og videre fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver

Hetteglass av brunt type I-hydrolytisk glass (50 ml) med lysegrå 20 mm brombutylgummipropp og forseglet med en mørkerød aluminiumshette med avrivningsflik.

Væske

Ampulle av klart type I-glass (5 ml).

En pakning inneholder ett hetteglass med 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og én ampulle med 3 ml væske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Karmustin pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og er ikke tiltenkt bruk som flerdosehetteglass. Rekonstituering og videre fortynning skal foretas ved aseptiske betingelser.

Det frysetørrede pulveret 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 mer

tungt og 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 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. For verifisering, hold hetteglasset i sterkt lys.

Rekonstituering og fortynning av pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Løs opp karmustin (100 mg pulver) med 3 ml av den medfølgende sterile, avkjølte etanolvæsken i primærpakningen (brunt hetteglass). Karmustin må løses opp fullstendig i etanol før sterilt vann til injeksjonsvæsker tilsettes.

Tilsett så aseptisk 27 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til alkoholoppløsningen. Stamoppløsningen på 30 ml skal blandes godt. Rekonstituering, som anbefalt, gir en klar, fargeløs til lysegul stamoppløsning.

30 ml stamoppløsning skal umiddelbart fortynnes ved tilsetning av 30 ml stamoppløsning til enten 500 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i glassbeholdere. 530 ml fortynnet oppløsning (dvs. bruksklar oppløsning) skal blandes i minst 10 sekunder før administrering. Den bruksklare oppløsningen skal administreres i løpet av 1–2 timer, og administrasjonen skal fullføres innen 3 timer etter rekonstituering av legemidlet.

Administrasjon av infusjonen skal foretas med et PVC-fritt PE-infusjonssett.

Under administrering av legemidlet skal beholderen være av egnet glassutstyr. 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 20–22 °C, da karmustin nedbrytes raskere ved høyere temperaturer.

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1278/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.07.2018

10. OPPDATERINGSDATO

03/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>