

3. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carmustin "Waymade", pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32183

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carmustin "Waymade"

**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 1 ml opløsning 3,3 mg carmustin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med opløsning indeholder 3 ml ethanol, vandfrit (svarer til 2,37 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver: Frysetørrede lysgule flager eller størknet masse.

Solvens: Klar, farveløs væske.

pH-værdien for infusionsklare opløsninger er 4,0 - 6,8.

**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
* som forbehandling forud for autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (SCT) ved ondartede hæmatologiske sygdomme (Hodgkins sygdom/Non-Hodgkins lymfom).
* Multiple myelomer - kombineret med glucocorticoid som fx. Prednisone.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Carmustin "Waymade" må kun administreres af specialister i kemoterapi og under passende medicinsk opsyn.

**Dosering**

Initialdoser

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

Når Carmustin "Waymade" 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 Carmustin "Waymade", 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:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Lavpunkt efter forudgående dosis* | | *Procentdel af tidligere dosis, der bør gives* |
| *Leukocytter/mm3* | *Trombocytter/mm3* |
| >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 Carmustin "Waymade" reduceres, hvis den glomerulære filtreringshastighed er reduceret.

**Administration**

Carmustin "Waymade" 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 sterilt vand til injektionsvæsker. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til lysgul opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal yderligere fortyndes med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske.

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 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 1200-1500 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, etopsid, cytarabin og melphalan eller CBV: Cyclophosphamid, carmustin og etoposid).

Højdosisbehandling 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 højdosisbehandling 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 erytrocytter 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 Carmustin "Waymade" 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 200 mg/mg2 af dette lægemiddel administreret til en voksen, der vejer 70 kg, ville resultere i eksponering for 109.7 mg/kg ethanol, hvilket kan forårsage en stigning i blodalkoholkoncentration (BAC) på ca. 18.3 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 metaboliseringen 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 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 Carmustin "Waymade" anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen, bør patienten advares om den mulige risiko for barnet.

Amning

Det er ukendt, om carmustin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Carmustin "Waymade" er kontraindiceret under amning. Amning må ikke påbegyndes under og i op til syv dage efter behandling (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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Carmustin "Waymade" 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 ≥ 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 (≥1/10)
* Almindelig (≥1/100 til <1/10)
* Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)
* Sjælden (≥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 (højdosisbehandling 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 (højdosisbehandling). |
| Ikke kendt | Takykardi. |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Flebitis. |
| Sjælden | Veno-okklusiv sygdom (højdosisbehandling). |
| 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 (højdosisbehandling og dosisbegrænsende), manifesteret ved:  - 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: Blæredannelse. |
| 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, etopsid, 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 1200-1500 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 >1400 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 <1000 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. Sundhedspersoner 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.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode L 01 AD 01. Antineoplastiske stoffer, alkyleringsmidler, nitrosoureastoffer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Carmustin er et cellecyklusfase-uspecifikt antineoplastisk middel af nitrosoureastof-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 nitrosoureastoffer 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 nitrosoureastoffernes biologiske virkninger. På den ene side er deres carbamylerende 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

Carmustin "Waymade" 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 Hjælpestoffer**

Pulver

Ingen hjælpestoffer.

Opløsningsmiddel

Ethanol, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Kompatibilitet/inkompatibilitet med beholdere

Den intravenøse opløsning er ustabil i beholdere af polyvinylchlorid. Carmustin-opløsningen må kun administreres fra glasflasker eller polypropylenbeholdere.

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter rekonstitution og fortynding

Efter den anbefalede rekonstitution er Carmustin "Waymade" stabil i 24 timer ved nedkøling (2 °C‑8 °C) i glasbeholder og beskyttet mod lys.

Den rekonstituerede blanding skal yderligere fortyndes med enten en natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller en 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning i en glas- eller polypropylenbeholder. Den bør opbevares beskyttet mod lys ved stuetemperatur og skal anvendes inden for 4 timer. Disse opløsninger er også stabile i 24 timer ved nedkøling (2 °C-8 °C) og yderligere 6 timer ved stuetemperatur beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiel kontaminering, skal præparatet anvendes med det samme. Anvendes det ikke med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og

-betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglas med pulver og solvens i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Pulver

Type I gulligt hætteglas (30 ml) med grå 20 mm bromobutyl-gummiprop og matblå flip-off-topforsegling.

Solvens

Type I klart hætteglas (5 ml) med grå 13 mm chlorobutyl-gummiprop og matblå flip-off-topforsegling.

Pakningsstørrelser

*En pakning indeholder:*

1 hætteglas med 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og

1 hætteglas med 3 ml solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

Det frysetørrede produkt indeholder ikke konserveringsmidler og er kun til engangsbrug. Det frysetørrede pulver fremstår enten som tørre flager eller en tør, størknet masse. Tilstedeværelsen af en olieagtig film kan være et tegn på smeltning af lægemidlet. Sådanne produkter må ikke anvendes 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.

Rekonstituering og fortynding til infusion

Opløs 100 ml frysetørret carmustin-pulver i 3 ml af den i emballagen medfølgende sterile, nedkølede, vandfrie ethanolopløsning. Carmustin skal være fuldstændig opløst i vandfrit 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. Den anbefalede rekonstituering resulterer i en klar, farveløs til lysgul opløsning.

Før anvendelsen skal de rekonstituerede hætteglas undersøges for eventuel udkrystallisering. Hvis udkrystallisering forekommer, kan den genopløses ved at opvarme hætteglasset til stuetemperatur under omrystning. Efter rekonstituering er Carmustin "Waymade" stabil i 24 timer ved nedkøling (2 °C-8 °C), opbevaret i glasbeholder og beskyttet mod lys.

Den rekonstituerede blanding skal yderligere fortyndes med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning (dvs. den infusionsklare opløsning) bør blandes i mindst 10 sekunder, før den administreres. Den infusionsklare opløsning bør opbevares beskyttet mod lys ved stuetemperatur i en glas- eller polypropylenbeholder og skal anvendes inden for 4 timer. Disse opløsninger er også stabile i 24 timer ved nedkøling (2 °C-8 °C) og yderligere 6 timer ved stuetemperatur og beskyttet mod lys.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning (dvs. den infusionsklare opløsning) skal administreres intravenøst via drop over et 1-2-timers tids- og administrationsforløb. Infusionen skal administreres via et PVC-frit PE-infusionssæt eller beholdere. Under administration af lægemidlet må beholderen kun være af passende glas eller polypropylen. Det skal sikres, at den anvendte polypropylenbeholder er PVC- og DEHP-fri. Carmustin har et lavt smeltepunkt (30,5 °C-32,0 °C). Udsættes dette lægemiddel for disse temperaturer eller højere, vil det flyde ud og fremstå som en olieagtig film i hætteglassene. Dette er tegn på nedbrydning, og hætteglassene skal da kasseres.

Foretages infusionen af Carmustin "Waymade" over et kortere tidsforløb, kan det forårsage intens smerte og brændende fornemmelse ved injektionsstedet. Injektionsstedet bør overvåges under administrationen (se pkt. 4.2).

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

1101CM Amsterdam

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64913

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. november 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2022