

 4. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carmustine "Accordpharma",**

**pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

32330

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carmustine "Accordpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Carmustine "Accordpharma" 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 50 mg carmustin.

Carmustine "Accordpharma" 300 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 300 mg carmustin.

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Carmustine "Accordpharma" 50 mg: Hvert hætteglas med solvens indeholder 3 ml ethanol, vandfri (svarende til 2,37 g).

Carmustine "Accordpharma" 300 mg: Hvert hætteglas med solvens indeholder 9 ml ethanol, vandfri (svarende til 7,11 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver: Bleggule, tørre flager eller tørt pulver.

Solvens: Klar, farveløs væske.

Den fortyndede og brugsklare infusionsvæske, opløsning, har en pH og osmolalitet på:

pH: 3,2 til 7,0 fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller med 5 % glucoseopløsning.

Osmolalitet: 340 til 400 mOsmol/l (ved fortynding i glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Carmustine "Accordpharma" 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-tarm-kanalen
* 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 "Accordpharma" må kun administreres af specialister i kemoterapi og under tilbørligt medicinsk opsyn.

Dosering

*Initialdoser*

Den anbefalede dosis Carmustine "Accordpharma" 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 Carmustine "Accordpharma" 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 "Accordpharma", 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

|  |  |
| --- | --- |
| *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

Carmustine "Accordpharma" 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 til børn og unge <18 år (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Generelt skal 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 med hensyntagen til samtidig sygdom eller behandling med andre lægemidler.

Da ældre patienter har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved valg af dosis, og den glomerulære filtreringshastighed skal overvåges, og dosis reduceres i overensstemmelse hermed.

*Nedsat nyrefunktion*

For patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis af Carmustine ”Accordpharma” reduceres, hvis den glomerulære filtreringshastighed er reduceret.

Administration

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding

Ved at rekonstituere pulveret med den vedlagte solvens, skal der fremstilles en opløsning ved at tilsætte yderligere sterilt vand til injektionsvæsker. Rekonstituering og fortynding, som anbefalet, medfører en klar, farveløs til gullig stamopløsning, som skal fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

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

For vejledning 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**

Det er indberettet, at der forekommer pulmonal toksicitet kendetegnet af lungeinfiltrater og/eller -fibrose en hyppighed på op til 30 %. Dette kan forekomme inden for 3 år 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 skal der foretages undersøgelse af lungefunktion og røntgen af thorax, og under behandlingen skal der foretages hyppige lungefunktionstests. Patienter med en baselineværdi, det ligger under 70 % af den forventede tvungne vitalkapacitet (FVC) eller carbonmonoxid-diffusionsevne (DLCO), har særlig risiko.

Der er indberettet en øget risiko for pulmonal toksicitet ved behandling med konditionerende forløb og HPCT for kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko beskrevet for selve behandlingen heriblandt konditionerende forløb uden carmustin (f.eks. TBI eller busulfan-cyclofosfamid) 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 komorbiditeter og værre sygdomsstatus har en højere risiko for bivirkninger. Dette skal respekteres, især for ældre patienter.

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

Neutropen enterokolitis kan forekomme som behandlingsrelateret bivirkning efter behandling med kemoterapeutika.

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

Knoglemarvstoksicitet er en almindelig og svær toksisk bivirkning af carmustin. Der skal foretages hyppige komplette blodtællinger 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, skal dosis justeres, se tabel 1, pkt. 4.2. Lever-, nyre- og lungefunktion skal kontrolleres og overvåges regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.8). Doseringen med carmustin må ikke gentages hyppigere end hver sjette uge.

Carmustins knoglemarvstoksicitet 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.

Hjælpestoffer

En dosis på 600 mg/mg2 af dette lægemiddel administreret til en voksen, der vejer 70 kg, vil medføre en eksponering på 365,66 mg/kg ethanol, hvilket kan forårsage en stigning i blodalkoholkoncentration (BAC) på ca. 60,94 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 lægemidler, der indeholder f.eks. propylenglykol eller ethanol, kan føre til ophobning af ethanol og fremkalde bivirkninger. Da dette lægemiddel normalt indgives langsomt over 1-2 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 carmustins metabolisering).

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 fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

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

Graviditet

Carmustin bør ikke anvendes under graviditet. Der er ikke fastlagt sikker brug under graviditet, hvorfor fordelene skal afvejes nøje mod risikoen for toksicitet. Carmustin er embryotoksisk hos rotter og kaniner samt teratogent hos rotter i doser, der er ækvivalente med den humane dosis (se pkt. 5.3). Hvis carmustin bruges under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandling med carmustin, skal patienten advares om den mulige risiko for fostret.

Amning

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

Fertilitet

Carmustin kan nedsætte den mandlige fertilitet. Mænd skal 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 og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Carmustin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Alkoholindholdet i disse lægemidler kan imidlertid påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Tabellen indeholder bivirkninger, der opstod under behandlingen med dette lægemiddel, men som ikke nødvendigvis har årsagssammenhæng med lægemidlet. Da de kliniske forsøg er udført under meget specifikke forhold, afspejler den observerede bivirknings­hyppighed ikke nødvendigvis den hyppighed, der ses i klinisk praksis. Generelt er der medtaget bivirkninger, der er indberettet hos mere end 1 % af patienterne i produkt­monografien eller i de pivotale forsøg og/eller er udpeget som klinisk vigtige. Når der foreligger placebokontrollerede forsøg, medtages bivirkninger, hvis bivirknings­hyppigheden er ≥5 % højere i behandlingsgruppen.

Tabel over bivirkninger

Følgende tabel indeholder bivirkninger af carmustin angivet i henhold til MedDRAs systemorganklasse og hyppighedskonvention, samt 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 hyppighedsgruppering er bivirkningerne anført efter alvorlighedsgrad. 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 brug |
| 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, tonisk-klonisk anfald (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 utilsigtet 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, hypomagnesiæmi og hypofosfatæmi). |

\* Der har været rapporter om forhøjet risiko for pulmonale toksiciteter ved behandling med konditioneringsregimer og HPCT for kvinder. Indtil videre er denne forhøjede risiko beskrevet for selve behandlingen, inklusive konditioneringsregimer 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.

Der er observeret pulmonal toksicitet 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 skal 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), og 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. Brug af carmustin er kontraindiceret til børn og unge <18 år (se pkt. 4.3).

Den pulmonale toksicitet manifesterede sig også i post-marketingfasen 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 fra 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 samt DNA-reparation. Det er i stand til at danne tværbindinger mellem kæderne i DNA, hvilket forhindrer DNA-replikation og -transskription. Derudover vides carmustin at bevirke carbamoylering af lysinrester på proteiner, hvilket forårsager irreversibel inaktivering af enzymer, herunder glutathionreduktase. Carmustins carbamoylerende aktivitet 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.

Farmakodynamisk virkning

Carmustins antineoplastiske og toksiske aktivitet 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 dog delte meninger om de carbamoylerende mellemprodukters rolle som mediatorer af nitrosoureastoffernes 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

Carmustin må ikke anvendes til 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. Carmustins kinetik hos mennesker kan beskrives ved en to-compartment model. Efter intravenøs infusion i løbet af 1 time falder carmustins plasmaniveau 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 samlede dosis udskilles i urinen i løbet af 96 timer, og ca. 10 % som CO2 gennem respirationen. Det er ikke klarlagt, hvad der sker med de resterende 20-30 %.

**5.3 Non-kliniske 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 lidt over den humane dosis. Carmustin var ved klinisk relevante dosisniveauer karcinogent hos rotter og mus.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver

Ingen hjælpestoffer.

Solvens

Ethanol, vandfri.

**6.2 Uforligeligheder**

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

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter rekonstitution (rekonstitueret stamopløsning)

Kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede stamopløsning er dokumenteret i 24 timer ved 2‑8°C.

Efter fortynding (opløsning efter fortynding til infusion)

Kemisk og fysisk stabilitet af opløsning til infusion i natriumchlorid, injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucose, injektionsvæske, opløsning, ved færdig koncentration på 0,2 mg/ml og opbevaret i glas- eller polypropylenbeholder, er dokumenteret i 4 timer ved 20°C til 25°C, beskyttet mod lys. Disse opløsninger er også stabile i 24\*\* timer i køleskab (2°C til 8°C) og i yderligere 3 timer ved 20°C til 25°C, beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme medmindre metoden til åbning, rekonstituering og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

\*\*Opbevaringstid på 24 timer for den færdige fortyndede opløsning er den samlede tid, carmustin er i opløsning, inklusive den tid, det rekonstitueres med ethanol og vand til injektionsvæsker.

Opløsningen skal beskyttes mod lys til indgivelsen er afsluttet.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2-8 °C).

Opbevar hætteglassene i yderkarton for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Carmustine "Accordpharma" 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver:

Ravfarvet hætteglas forseglet med en grå gummiprop af brombutyl og aluminiums­forsegling med polypropylenhætte.

Solvens:

Klart hætteglas forseglet med butyl-gummiprop overtrukket med FlouroCarbon-polymer og aluminiumsforsegling med polypropylenhætte.

Pakningsstørrelser:

Pakning indeholdende 1 hætteglas à 50 mg pulver og 1 hætteglas à 3 ml solvens.

Pakning indeholdende 10 hætteglas à 50 mg pulver og 10 hætteglas à 3 ml solvens.

Carmustine "Accordpharma" 300 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver:

Ravfarvet hætteglas forseglet med en grå gummiprop af bromobutyl og aluminiums­forsegling med polypropylenhætte.

Solvens:

Klart hætteglas forseglet med chlorobutyl-gummiprop overtrukket med FlouroTec-film og aluminiumsforsegling med polypropylenhætte.

Pakningsstørrelser:

Pakning indeholdende 1 hætteglas à 300 mg pulver og 1 hætteglas à 9 ml solvens.

Pakning indeholdende 10 hætteglas à 300 mg pulver og 10 hætteglas à 9 ml solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Carmustin pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder intet konserveringsmiddel og er ikke beregnet som et flerdosishætteglas. Rekonstitution og yderligere fortynding skal finde sted under aseptiske betingelser.

Det frysetørrede produkt indeholder ikke konserveringsmidler og er kun egnet til engangsbrug. Lyofilisatet kan fremstå som et fint pulver, men håndtering kan få det til at fremstå som et tungere og mere klumpet lyofilisat end som et pulveragtigt lyofilisat på grund af den frysetørrede kages mekaniske ustabilitet. Tilstedeværelse af en olieagtig film kan være en indikation af smeltning af lægemidlet. Sådanne produkter er ikke acceptable til brug på grund af risiko for temperaturudsving på mere end 30°C. Dette lægemiddel bør ikke anvendes yderligere. Hvis det ikke er tydeligt, om produktet er tilstrækkeligt kølet, skal hvert hætteglas i kartonen straks efterses. Hold hætteglasset op mod skarpt lys for at kontrollere det.

Rekonstitution og fortynding af pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Opløs carmustin (pulver) med den nødvendige mængde af det medfølgende sterile, nedkølede ethanol-solvens i den primære emballage (det brune hætteglas). Carmustin skal være fuldstændigt opløst i ethanol, før der tilsættes sterilt vand til injektionsvæsker. Derefter tilsættes den nødvendige mængde sterilt vand til injektionsvæsker til den alkoholiske opløsning. Stamopløsningen skal blandes omhyggeligt.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hætteglas med pulver** | **Hætteglas med solvens (ethanol)** | **Nødvendig mængde solvens (ethanol)** | **Nødvendig mængde vand til injektionsvæske** | **Stamopløsnings­koncentration** |
| 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 |

Én ml rekonstitueret stamopløsning indeholder 3,3 mg carmustin i 10 % ethanol.

Ved rekonstitution som anbefalet fås en klar, farveløs til gullig stamopløsning, stort set fri for synlige partikler, der straks skal fortyndes yderligere til det påkrævede volumen med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucose injektionsvæske, opløsning, for at opnå den færdige koncentration på 0,2 mg/ml. Den fortyndede opløsning (den brugsklare opløsning) skal blandes i mindst 10 sekunder før indgivelse. Den brugsklare opløsning skal indgives over 1 - 2 timer.

Infusionen skal udføres med et PVC-frit PE-infusionssæt. Under indgivelsen af lægemidlet skal der anvendes glas- eller polypropylenbeholder. Desuden skal den brugsklare opløsning beskyttes mod lys (f.eks. ved at folde alufolie omkring beholderen med den brugsklare opløsning), og fortrinsvis opbevares ved temperaturer under 20-25 °C, da carmustin nedbrydes hurtigere ved højere temperaturer.

Hvis carmustin infunderes på mindre end 1 time, kan det medføre intens smerte og brændende fornemmelse på injektionsstedet (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**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 65470

300 mg: 65508

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. september 2023