

 7. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carmustine "Macure", pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

 31188

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Carmustine "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske indeholder 100 mg carmustin.

Efter rekonstitution (se pkt. 6.6) indeholder én ml opløsning 33,3 mg carmustin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med solvens indeholder 3 ml propylenglycol (svarende til 3,1125 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver: Bleggult pulver med små mængder tørre flager eller som en tørret fast masse.

Solvens: Klar, farveløs, viskøs væske.

pH og osmolaritet af færdig opløsning til infusion:

pH: 4,0-6,8 fortyndet med fysiologisk saltopløsning eller med 5 % glucoseopløsning

Osmolaritet: 320-390 mOsmol/l (hvis fortyndet i glucose 50 mg/ml [5 %] injektionsvæske, opløsning eller i natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvæske, opløsning)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Carmustine "Macure" er indiceret som eneste middel eller i kombination med andre godkendte kemoterapeutika til palliativ behandling af:

* Hjernesvulster – glioblastom, medulloblastom, astrocytom og hjernemetastaser
* Multiple myelomer – i kombination med glucocorticoid som f.eks. prednison
* Hodgkins sygdom – som sekundær behandling i kombination med andre godkendte lægemidler hos patienter, der får tilbagefald under behandling med primær behandling, eller som ikke reagerer på primær behandling
* Non-Hodgkins lymfom – som sekundær behandling i kombination med andre godkendte lægemidler hos patienter, der får tilbagefald under behandling med primær behandling, eller som ikke reagerer på primær behandling
* Tumorer i mave-tarmkanalen
* Malignt melanom, når lægemidlet anvendes i kombination med andre antineoplastiske lægemidler
* Konditionering før autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (SCT) ved maligne hæmatologiske sygdomme (Hodgkins/non-Hodgkins lymfom).

**4.2 Dosering og administration**

Carmustine "Macure" må kun administreres af specialister i kemoterapi og under passende medicinsk opsyn.

Dosering

*Initialdoser*

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

Når Carmustine "Macure" 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 "Macure", før elementerne i blodet igen har et acceptabelt niveau (blodplader over 100 000/ mm3, leukocytter over 4 000/ mm3), 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 efter patientens hæmatologiske respons på den foregående dosis, både ved monoterapi og ved behandling i kombination 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).

Konditioneringsbehandling før SCT

Carmustin administreres i kombination med andre kemoterapeutiske midler til patienter med hæmatologiske maligniteter før SCT i en dosis på 300–600 mg/m2 intravenøst.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis af carmustin reduceres afhængigt af den glomerulære filtrationshastighed.

*Ældre*

Generelt bør der udvises forsigtighed ved valg af dosis til ældre, og der bør sædvanligvis begyndes i den lave ende af dosisområdet som afspejling af den større hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og af 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 renale funktion bør overvåges, og dosis reduceres i overensstemmelse hermed.

*Børn og unge*

Carmustine "Macure" er kontraindiceret hos børn under 18 år (se pkt. 4.3) på grund af den høje risiko for pulmonal toksicitet (se pkt. 4.4).

Administration:

Til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og yderligere fortynding.

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 (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det er rapporteret, at pulmonal toksicitet kendetegnet af lungeinfiltrater og/eller -fibrose forekommer med en hyppighed på op til 30 %. Dette kan forekomme inden for 3 år. Bivirkningshyppigheden for behandlingen 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.

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).

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

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

Der er rapporteret øget risiko for pulmonal toksicitet ved konditioneringsregimer og SCT hos kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko beskrevet for selve behandlingen, herunder konditioneringsregimer 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.

Højdosisbehandling

Ved højdosisbehandling med carmustin stiger risikoen og sværhedsgraden for infektioner, hjerte-, lever-, gastrointestinal og nyretoksicitet, sygdomme i nervesystemet og elektrolytabnormiteter (hypokalæmi, hypomagnesiæmi og hypofosfatæmi).

Komorbiditeter og dårlig sygdomsstatus

Patienter med komorbiditeter og dårlig sygdomsstatus har en højere risiko for bivirkninger. Dette er særligt vigtigt for ældre patienter.

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

Knoglemarvstoksicitet

Forsinket og kumulativ 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 desuden kontrolleres og overvåges regelmæssigt under behandlingen med carmustin (se pkt. 4.8)*.* Doseringen med Carmustine bør ikke gentages hyppigere end hver sjette uge.

Myelosuppression er meget almindelig og begynder 7-14 dage efter administration, med restitution 42-56 dage efter administration. Myelosuppression er relateret til dosis og kumulativ dosis, og er ofte bifasisk. Thrombocytopeni er generelt mere udtalt end leukopeni, men begge er dosisbegrænsende bivirkninger. Anæmi er almindelig, men sædvanligvis mindre udtalt.

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).

Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention, så de undgår at blive gravide, mens de er i behandling med dette lægemiddel 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. Se pkt. 4.6.

Carmustine "Macure"indeholder propylenglycol.

Propylenglycol i dette lægemiddel kan have samme virkning som at drikke alkohol og øge sandsynligheden for bivirkninger.

Brug ikke dette lægemiddel til børn under 5 år.

Brug kun dette lægemiddel, hvis det anbefales af en læge. Din læge kan foretage yderligere kontrolundersøgelser, når du bruger dette lægemiddel.

Parenteral administration

Intraarterial kompatibilitet er ikke blevet testet. Alvorlig vævsbeskadigelse kan forventes ved utilsigtet intraarterial administration.

Eksperimentel direkte injektion af carmustin i arteria carotis er blevet sat i forbindelse med okulær toksicitet.

Under administration af carmustin kan der forekomme reaktioner på administrationsstedet (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for ekstravasation bør infusionsstedet overvåges nøje for mulig infiltration under administration. En særlig metode til håndtering af ekstravasation er aktuelt ukendt.

Utilsigtet kontakt med den rekonstituerede infusionsopløsning og huden har resulteret i brandsår og kraftig pigmentering i de berørte områder.

Der er rapporteret lokal bløddelstoksicitet som følge af ekstravasation af carmustin. Infiltration af carmustin kan forårsage hævelse, smerter, erytem, brændende fornemmelse og hudnekrose.

**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) eller øget myelotoksicitet (f.eks. leukopeni og neutropeni).

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.

Thrombopeni og leukopeni kan forventes, når carmustin kombineres med andre myelosuppressive lægemidler, f.eks. methotrexat, cyclophosphamid, procarbazin, chlormethin (kvælstofsennepsgas), fluorouracil, vinblastin, actinomycin (dactinomycin), bleomycin, doxorubicin (adriamycin) – eller hos patienter, hvis knoglemarvsreserve er depleteret som følge af selve sygdommen eller tidligere behandling.

Der er mulighed for krydsresistens med andre alkylerende stoffer, f.eks. chloromethin og cyclophosphamid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention, så de undgår at blive gravide, mens de er i behandling med dette lægemiddel 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. Hvis carmustin 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.

Carmustine "Macure" 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**

Ikke mærkning

Dette lægemiddels virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke blevet undersøgt.

Dog må der tages hensyn til, at en af de rapporterede bivirkninger ved dette lægemiddel er svimmelhed, som 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.

Høj dosis defineres som >200 mg/m2

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** |
| --- | --- | --- |
|  |  | Klinisk vigtige bivirkninger er anført i *kursiv* |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt | Opportunistiske infektioner (inkl. med dødeligt udfald)  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Almindelig | Akut leukæmi, knoglemarvsdysplasi – efter langvarig anvendelse. |
| Ikke kendt | Sekundære maligniteter |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anæmi. |
| Meget almindelig | *Myelosuppression*  |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Elektrolytlidelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypofosfatæmi) |
| 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. |
| Sjælden | Neuroretinitis |
| Hjerte | Meget almindelig | Hypotension (højdosisbehandling) |
| Ikke kendt | Tachycardi, brystsmerter |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Flebitis |
| Sjælden | Veno-okklusiv sygdom (højdosisbehandling). |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | *Pulmonal toksicitet1, interstitiel fibrose (ved langtidsbehandling og ved kumulativ dosis\* > 1 400 mg/m2) Pneumonitis (ved doser >450 mg/m2)* |
| Sjælden | *Interstitiel fibrose (ved lavere doser).* |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | *Kvalme og opkastning, alvorlig; emetogent potentiale > 250 mg/m2 mediumhøj; starter inden for 2-4 timer efter administration og varer i 4-6 timer* |
| Almindelig | Anoreksi, konstipation, diarré, stomatitis |
| Sjælden | Gastrointestinal blødning |
| Ikke kendt | Neutropen enterokolitis |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hepatotoksicitet, reversibel, forsinket op til 60 dage efter administration (højdosisbehandling og dosisbegrænsende), manifesteret ved:bilirubin, reversibel stigningalkalisk fosfatase, reversibel stigningASAT, reversibel stigning |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | *Risiko ved ekstravasation: blæredannende* |
| Meget almindelig | Dermatitis ved topikal anvendelse bedres ved nedsat koncentration af tilberedt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved accidentiel hudkontakt |
| Almindelig | Alopeci, rødme øget ved administrationstid <1-2 timer, reaktion på injektionsstedet |
| Nyrer og urinveje | Ikke kendt | Nyresvigt, azotæmi, fald i renal volumen |
| Sjælden | *Renal toksicitet* |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | Gynækomasti |
| Ikke kendt | Infertilitet, teratogenese |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Brændende fornemmelse på injektionsstedet |
| Meget sjælden | Thromboflebitis |

1Pulmonal toksicitet manifesterede sig i post-marketingfasen også som pneumonitis og interstitiel lungesygdom.

\*Der er rapporteret øget risiko for pulmonal toksicitet ved konditioneringsregimer og SCT for kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko beskrevet for selve behandlingen, herunder 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. Thrombocytopeni er generelt mere udtalt end leukopeni, men begge er dosisbegrænsende bivirkninger. Anæmi er almindelig, men sædvanligvis mindre udtalt.

Øjne

Hurtig intravenøs infusion kan forårsage blødning i konjunktiva inden for 2 timer, som varer ca. 4 timer.

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), 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. 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 fra administration og varer i 4-6 timer.

Renal toksicitet

Renal toksicitet er sjælden, men forekommer ved kumulative doser < 1000 mg/m2. Renal ændringer med fald i renal volumen, progressiv azotæmi og nyresvigt er rapporteret efter høje kumulative doser og efter langvarig behandling med carmustin og andre nitrosourinstoffer. Nyrefunktionsnedsættelse er også observeret lejlighedsvis efter lave samlede doser.

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 til

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. Der er ingen kendte myelobeskyttende midler.

Knoglemarvstransplantation kan være en effektiv foranstaltning.

**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

Carmustine (1,3-bis (2-chloroethyl) -1-nitrosourea) 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 -transskription. 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 må 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 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 med en markant stigning i incidensen af tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver

Ingen hjælpestoffer.

Solvens

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Den intravenøse opløsning er ustabil i beholdere af polyvinylchlorid (PVC). Carmustinopløsningen må kun administreres fra glas- eller polypropylenbeholdere ved hjælp af PVC-frie infusionssæt.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra lægemidler anført i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 3 år

Efter rekonstitution og fortynding

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes straks.

Efter rekonstituering som anbefalet er carmustin til injektion stabilt i 480 timer i køleskab (2-8°C) og 24 timer ved stuetemperatur (25 °C ±2 °C) i en glasbeholder. Undersøg de rekonstituerede hætteglas for dannelse af krystaller før brug. Hvis der observeres krystaller, er det muligt at opløse dem igen ved at opvarme hætteglasset til stuetemperatur under omrøring.

Den rekonstituerede opløsning er efter yderligere fortynding til 500 ml med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose injektionsvæske, opløsning i glas- eller polypropylenbeholdere fysisk og kemisk stabil i 8 timer ved 25°C ± 2°C beskyttet mod lys. Disse opløsninger er også stabile i op til 48 timer på køl (2-8 °C) og yderligere 6 timer ved 25°C ± 2°C beskyttet mod lys.

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 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 type I-hætteglas (30 ml) med mørkegrå prop af brombutylgummi forseglet med en polypropylenkapsel.

Solvens

Klar type I-hætteglas (5 ml) med grå prop af brombutylgummi forseglet med en polypropylenkapsel.

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

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Lægemidlet indeholder intet konserveringsstof og er ikke bestemt til at være et flerdosishætteglas. Rekonstitution og yderligere fortynding bør finde sted under aseptiske betingelser.

Opbevaringen af carmustin ved en temperatur på 27 °C eller derover kan føre til likvefaktion af stoffet, da carmustin har et lavt smeltepunkt (ca. 30,5-32,0 °C). Tilstedeværelsen af en olieagtig film på bunden af hætteglasset kan være et tegn på dekomposition, synlig når hætteglasset holdes op i lyset. Dette lægemiddel bør ikke anvendes længere. Der kan fysisk forekomme skarpe flager i det uåbnede hætteglas og endda en fast masse uden nedbrydning af carmustin.

Rekonstitution og fortynding af pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning:

Opløs carmustin (100 mg pulver) med 3 ml af den medfølgende sterile diluent (propylenglycol til injektion), til der opnås en klar opløsning.

Brug kun hætteglasset med propylenglycol til rekonstitution efter opnåelse af stuetemperatur, og brug en større nål (under 22-gauge) til at udtage diluenten fra hætteglasset. Nedenfor er angivet en trinvis rekonstitutionsvejledning.

**Trin 1:** Tag begge hætteglas ud af æsken, og lad dem akklimatiseres til rumtemperatur. ***(Min. 10 minutter)*.**



**Trin 2: *Udtag 3 ml steril diluent*** fra diluenthætteglasset med en steril sprøjte med aseptisk teknik. Kontrollér, at den sterile diluent (3 ml) er trukket helt op i sprøjten.



**Trin 3:** Injicer den sterile diluent i hætteglasset med 100 mg carmustin, og ***lad den befugte produktet i mindst 10 minutter.***



**Trin 4:** Hvirvl hætteglasset (bevæg det i en cirkel) i ***mindst 60 sekunder uden stop*** for at opnå en klar opløsning.



**Trin 5: Hold *det rekonstituerede hætteglas på hovedet i 5 minutter.***



**Trin 6: *Træk den rekonstituerede opløsning op, mens hætteglasset er vendt på hovedet, med aseptisk teknik, og klargør opløsningen til infusion efter yderligere fortynding.***



Én ml rekonstitueret opløsning indeholder 33,3 mg carmustin.

Ved rekonstitution som anbefalet fås en gullig opløsning.

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere til 500 ml enten med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske, opløsning eller med 500 ml 5 % glucose injektionsvæske, opløsning. Den deraf følgende opløsning har en endelig koncentration på 0,2 mg/ml carmustin, som skal opbevares beskyttet mod lys.

Undersøg de rekonstituerede hætteglas for dannelse af krystaller før brug. Hvis der observeres krystaller, kan de opløses på ny ved at opvarme hætteglasset til stuetemperatur under kraftig omrøring. Rekonstituerede hætteglas skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Den brugsklare opløsning bør administreres i løbet af 1-2 timer, beskyttet mod lys. Administrationen bør være afsluttet senest 3 timer efter rekonstitution/fortynding af produktet.

Hvis Carmustine "Macure" infunderes på under 1 time, kan det medføre intensiv smerte og brændende fornemmelse på injektionsstedet (se pkt. 4.2).

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61171

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. april 2025