

 4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32878

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carmustine "Stada"

**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 hver ml opløsning 3,3 mg carmustin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pulver: lysegule flager eller størknet masse.

Solvens: klar farveløs væske.

pH og osmolaritet for brugsklare opløsninger til infusion er:
pH 4,0 til 5,0 og 385 – 397 mOsm/l (hvis fortyndet i glucose 50 mg/ml [5 %] opløsning til injektion), og
pH 4,0 til 6,8 og 370 – 378 mOsm/l (hvis fortyndet i natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] opløsning til injektion).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Carmustine "Stada" er indiceret til voksne.

Carmustin er effektivt i følgende maligne neoplasmer som enkeltstof eller i kombination med andre antineoplastiske midler og/eller andre behandlingstiltag (strålebehandling, kirurgi):

* Hjernesvulster (glioblastom, hjernestamme-gliom, medulloblastom, astrocytom og ependymom), hjernemetastaser
* Multiple myelomer (i kombination med glucocorticoid som f.eks. prednison)
* Sekundær behandling ved Hodgkin's sygdom og non-Hodgkin's lymfom.
* Tumorer i mave-tarm-kanalen
* 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 "Stada" må kun administreres af speciallæger med erfaring inden for kemoterapi og under passende medicinsk overvågning.

Dosering

Hos patienter, der ikke har gennemgået kemoterapi og/eller strålebehandling, er dosis af Carmustine "Stada" til monoterapi 200 mg/m² kropsoverfladeareal administreret intravenøst. Denne dosis kan administreres som en enkeltdosis eller opdelt i to enkeltdoser af 100 mg/m² kropsoverfladeareal to på hinanden følgende dage.

Behandlingen bør tidligst gentages med 6 ugers interval. Det efterfølgende behandlingsforløb må kun påbegyndes, når antallet af blodceller næsten er vendt tilbage til det normale efter den anbefalede initialdosis, og følgende blodstatus er opnået:

**>100.000** blodplader/µl

**>4.000** leukocytter/µl

Dosis af Carmustine "Stada" skal justeres i henhold til patientens hæmatologiske respons både ved monoterapi og ved kombinationsbehandling med andre myelosuppressive lægemidler.

I dette tilfælde bør Carmustine "Stada" administreres i henhold til blodplade- og leukocyt-nadirværdierne ifølge følgende skema:

1. Leukocytter >3.000/μl eller blodplader >75.000/μl: 100 % af den anbefalede startdosis.
2. Leukocytter 2.000-3.000/μl eller blodplader 25.000-75.000/μl: 70 % af den anbefalede startdosis.
3. Leukocytter <2.000/μl eller blodplader <25.000/μl: 50 % af den anbefalede initialdosis.

I tilfælde, hvor nadiren efter den initiale dosis ikke falder i samme række for leukocytter og trombocytter (f.eks. leukocytter >4 000 og trombocytter <25 000), skal den værdi, der svarer til den laveste procentdel af den forudgående dosis, anvendes (f.eks. ved trombocytter <25 000 bør maksimalt 50 % af den forudgående dosis gives).

*Forbehandling forud for SCT*

Carmustine "Stada" gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler til patienter med maligne hæmatologiske sygdomme før SCT i en dosis på 300-600 mg/m2 intravenøst.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

For patienter med nedsat nyrefunktion bør dosis af Carmustine "Stada" 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 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 filtrationshastighed bør overvåges, og reduceres justeres i overensstemmelse hermed.

Hos ældre patienter er forekomsten af stomatitis (oral mucositis) højere, når en høj dosis carmustin administreres

*Pædiatrisk population*

Carmustine "Stada" er kontraindiceret hos børn og unge på grund af den høje risiko for pulmonal toksicitet (se pkt. 4.3.)

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Carmustine "Stada" administreres som en langsom intravenøs infusion. Carmustine "Stada" skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion.

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

Carmustine "Stada" gives som en intravenøs infusion over 1–2 timer efter den foreskrevne fortynding. Infusionstiden må ikke forkortes; ellers kan infusionen forårsage smerte og brændende fornemmelse på injektionsstedet.

En generel begrænsning af varigheden af Carmustine "Stada"-behandlingen er ikke tiltænkt. Hvis tumoren forbliver uhelbredelig, sygdommen forværres, og/eller der opstår bivirkninger, som ikke længere er til at tåle, skal Carmustine "Stada"-behandlingen ophøre.

Carmustine "Stada" administreres normalt i såkaldte behandlingsforløb. Disse bør gentages med 6 ugers intervaller under hensyntagen til de hæmatologiske parametre (se "Dosering").

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* overfølsom over for andre nitrosourinstoffer
* svær knoglemarvsdepression
* svær (terminal) nyrefunktionsnedsættelse
* amning (se pkt. 4.6)
* børn og unge

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Myelosuppression

Forsinket og kumulativ knoglemarvsdepression (især trombocytopeni og leukopeni), som kan føre til blødning og svære infektioner hos patienter, der allerede er i risiko, er en almindelig og alvorlig toksisk bivirkning af carmustin. Hæmatologiske parametre (leukocytter, granulocytter, hæmoglobin, trombocytter) bør kontrolleres før opstart af behandling og overvåges regelmæssigt under behandlingen, indtil mindst 6 uger efter administration af en dosis (se pkt. 4.2). Gentagne doser af Carmustine "Stada" bør ikke gives hyppigere end hver 6. uge.

Den mest almindelige og dosisbegrænsende bivirkning er reversibel og forsinket myelosuppression, som normalt opstår efter 4 til 6 uger, og hvis sværhedsgrad afhænger af dosis. Den myelosuppressive virkning af carmustin er kumulativ.

Den laveste trombocyttal ses efter 4 til 5 uger, og den laveste leukocyttal ses 5 til 6 uger efter behandlingsstart. Trombocytopeni er generelt mere alvorlig end leukocytopeni, men begge bivirkninger kan være dosisbegrænsende.

Overvågning af organfunktioner

Desuden bør lever-, nyre- og lungefunktion vurderes før behandling og monitoreres regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.8).

Intraarteriel administration

Tolerabiliteten ved i.a. administration er ikke blevet evalueret. Alvorlig vævsskade må forventes i tilfælde af utilsigtet i.a. administration.

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

Pulmonal toksicitet

Pulmonal toksicitet er blevet observeret hos op til 30 % af patienterne. Tidlig pulmonal toksicitet (inden for 3 års behandling) resulterede i pulmonale infiltrater og/eller pulmonal fibrose, hvilket i nogle tilfælde var fatalt. Patienterne var i alderen fra 22 måneder til 72 år. Risikofaktorer inkluderede rygning, luftvejssygdomme, eksisterende radiografiske abnormiteter, sekventiel eller samtidig bryststrålebehandling samt kombination med andre midler, der kan forårsage lungeskader. Hyppigheden af bivirkninger er sandsynligvis dosisafhængig. Kumulative doser på 1.200 – 1.500 mg/m² er blevet forbundet med en øget sandsynlighed for pulmonal fibrose. Spirometri (FVC, DLCO) bør udføres regelmæssigt under behandlingen. Patienter, der har en baseline spirometriværdi på <70 % af den forventede tvungne ekspiratoriske vitalkapacitet (FVC) eller carbonmonoxid -diffusionskapacitet (DLCO), har særlig risiko

Tilfælde af meget sent opstået lungefibrose (op til 17 år efter behandling) er blevet observeret hos patienter, der modtog carmustin i barndommen eller ungdommen.

En langtidsopfølgning af 17 patienter, der overlevede hjernetumorer i barndommen, viste, at 8 af dem døde af lungefibrose. To af disse 8 dødsfald indtraf i de første 3 år af behandlingen, og 6 indtraf 8-13 år efter behandlingen. Gennemsnitsalderen (på behandlingstidspunktet) for de patienter, der døde, var 2,5 år (1-12 år), og den gennemsnitlige alder for de langtidsoverlevere var 10 år (5- 16 år). Alle patienter, under 5 år på behandlingstidspunktet, døde af lungefibrose. Hverken carmustindosis eller yderligere administration af vincristin eller spinal strålebehandling påvirkede det fatale udfald.

Lungefibrose blev fundet hos alle de tilbageværende overlevende, der var til rådighed for opfølgning. Der skal foretages en omhyggelig risiko/fordel vurdering af behandling med Carmustine "Stada" på grund af den høje risiko for pulmonal toksicitet.

Der er rapporteret en øget risiko for pulmonal toksicitet ved konditioneringsregimer og SCT hos kvinder. Indtil videre er denne øgede risiko blevet beskrevet for selve behandlingen, herunder konditioneringsregimen uden carmustin (f.eks. TBI eller busulfan-cyklophosphamid) eller med carmustin (BEAM: carmustin, etoposid, cytarabin og melphalan eller CBV: cyclofosfamid, carmustin og etoposid).

Højdosisbehandling med carmustin (især ved 600 mg/m²) før hæmatopoietisk stamcelletransplantation har vist sig at øge risikoen for både forekomst og sværhedsgrad af pulmonal toksicitet. Derfor skal brugen af Carmustine "Stada" hos patienter med andre risici for pulmonal toksicitet afvejes mod risikoen.

Renal toksicitet

Nyreforandringer med nedsat nyrestørrelse, progressiv azotæmi og nyresvigt er blevet observeret efter høje kumulative doser og efter langtidsbehandling med carmustin og relaterede nitrosourea.

Levertoksicitet

Levernekrose kan opstå efter administration af doser, der er højere end de anbefalede doser i doseringsvejledningen.

Højdosisbehandling

Højdosisbehandling med carmustin øger risikoen og sværhedsgraden af infektioner, hjerte, lever-, gastrointestinal- og nyretoksicitet, samt neurologiske lidelser og elektrolytforstyrrelser (hypokalæmi, hypomagnesæmi og hypofosfatæmi).

Komorbiditeter og dårlig sygdomsstatus

Patienter med komorbiditeter og dårligere sygdomsstatus er i højere risiko for bivirkninger. Dette er især vigtigt for ældre patienter.

Lokal toksicitet

Under administration af Carmustine "Stada" 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.

Hjælpestoffer
En dosis på 600 mg/m² af dette lægemiddel, der administreres til en voksen, der vejer 70 kg, vil medføre en eksponering på 370 mg/kg ethanol, hvilket kan forårsage en stigning i blodalkoholkoncentrationen (BAC) på cirka 61,7 mg/100 ml.

Da dette lægemiddel normalt gives langsomt over 6 timer, kan virkningerne af alkohol reduceres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Phenytoin og dexamethason

I kombination med kemoterapeutiske lægemidler må nedsat aktivitet af antiepileptiske lægemidler forventes.

Cimetidin
Samtidig brug af cimetidin fører til forsinket, kraftig og formodentlig øget 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder skal anvende sikker kontraception for at undgå at blive gravide under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Mandlige patienter bør rådes til at bruge tilstrækkelige kontraception under behandlingen med carmustin og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Carmustin må ikke administreres til gravide patienter. 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 Carmustine "Stada" bruges under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med Carmustine "Stada", skal patienten advares om den potientielle fare for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om carmustin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Carmustine "Stada" er kontraindiceret under amning og i op til syv dage efter behandlingen (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 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 alkoholindholdet i disse lægemidler kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resume 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 af forekomst: meget almindelige (≥1/10); almindelige (≥1/100 til <1/10); ualmindelige (≥1/1 000 til <1/100); sjældne (≥1/10 000 til <1/1 000); meget sjældne (<1/10 000), ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Høj dosis defineres som >200 mg/m2. Klinisk vigtige bivirkninger er *anført med kursiv* i tabellen:

| **MedDRA-systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| 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 | Meget Almindelig | *Myelosuppression (se pkt. 4.4)* |
| Almindelig | Anæmi |
| 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 som følge af alkoholindholdet i solvensen (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, se pkt. 4.4) 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 høj ≤*** *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:reversibel stigning af bilirubin,alkalisk fosfatase og ASAT |
| 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 solvensen; øget ved administrationstid <1-2 timer), reaktion på injektionsstedet |
| Ikke kendt | *Risiko ved ekstravasation: blæredannende* |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | *Renal toksicitet (øges ved høje kumulative doser)* |
| 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 |

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

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. 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 midler, alkyleringsmidler, nitrosoureaforbindelser, ATC-kode: L01AD01

Carmustin (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) har antineoplastiske og cytocidale virkninger. Det alkylierer DNA, RNA samt nogle enzymer og proteiner og derved hæmmer cellemetabolismen. De reparationsmekanismer, der ofte observeres ved alkyleringsmidler og strålebehandling, hæmmes af carmustin eller dets metabolitter. Carmustin har en cellecyklusfase-uspecifik virkning og er også cytocidal på hvilende celler.

**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

**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: Ethanol, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

Pulver: 18 måneder

Solvens: 2 år

Efter rekonstitution og fortynding

Opløsningen skal administreres inden for 3 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet. Opløsningen skal beskyttes mod lys indtil afslutningen af administrationen

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

Opbevar hætteglassende i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver: Ravfarvet Type-I hætteglas (30 ml) med en 20 mm bromobutyl gummiprop og forseglet med en aluminiumsflip-off kapsel med en gulfarvet polypropylenhætte.

Solvens: Klar Type-I hætteglas (5 ml) med en grå 20 mm gummi elastomerstop og forseglet med en aluminiumsflip-off kapsel med en rød farvet polypropylenhætte.

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**

Carmustine "Stada" pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder ingen konserveringsmidler og er ikke bestemt til at være et flerdosishætteglas. Rekonstitution og yderligere fortynding bør finde sted under aseptiske betingelser.

Den lyofiliserede dosisformulering indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug. Den lyofiliserede dosisformulering kan fremstå som et fint pulver, men håndtering kan få det til at virke mere tungt og klumpet end pulveragtigt på grund af frysetørringsformens mekaniske ustabilitet. Tilstedeværelsen af en olieret film kan være en indikation på, at det medicinske produkt er nedbrudt. Nedbrudte lægemidler 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 kraftigt lys.

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

Opløs Carmustine "Stada" 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 3 ml af den medfølgende sterile ethanol-solvent i den primære emballage (brunt hætteglas). Carmustin skal være fuldstændig opløst i ethanol, før der tilsættes sterilt vand til injektionsvæsker.

Derefter tilsættes aseptisk 27 ml sterilt vand til injektionsvæsker til den alkoholiske opløsning. Stamopløsningen på 30 ml skal blandes omhyggeligt. Rekonstitution, som anbefalet, resulterer i en klar, farveløs til lys gul stamopløsning.

Stamopløsningen på 30 ml skal straks fortyndes ved at tilføje stamopløsningen på 30 ml til enten 500 ml glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning eller 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i glas beholder. Den 530 ml fortyndede opløsning (dvs. den brugsklare opløsning) bør blandes i mindst 10 sekunder før administration.

Den brugsklare opløsning skal administreres i løbet af en periode på 1-2 timer og administrationen skal afsluttes inden for 3 timer fra rekonstitution af lægemidlet.

Administration af infusionen skal foretages med et PVC-frit PE-infusionssæt. Under administration af lægemidlet skal beholderen være af egnet glas. Desuden skal den brugsklare opløsning beskyttes mod lys (f.eks. ved at bruge aluminiumsfolie omkring beholderen med den brugsklare opløsning) og opbevares ved temperaturer under 20-22 °C, da carmustin nedbrydes hurtigere ved højere temperaturer.

Infusionsvarigheden på Carmustine "Stada" på mindre end en time kan forårsage intens smerte og brændende fornemmelse ved 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67379

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-