

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmustine Accord 100 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 100 mg karmustiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen liuotininjektiopullo sisältää 3 ml vedetöntä etanolia (joka vastaa 2,37 grammaa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Kuiva-aine: vaaleankeltainen kuiva-aine kuivina hiutaleina tai kuivana kiinteänä massana.

Liuotin: väritön kirkas neste.

Käyttövalmiiden infuusioliuosten pH-arvo ja osmolaalisuus:

pH 3,2-7,0 ja (laimennettuna natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml [0,9 %] tai glukoosi-injektioliuoksella 50 mg/ml [5 %]).

Osmolaalisuus: 340-400 mOsmol/kg [laimennettuna natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) glukoosi-injektioliuoksella 50 mg/ml (5 %)].

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karmustiini on tarkoitettu yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden ja/tai muiden hoitotoimenpiteiden (sädehoito, leikkaus) kanssa seuraavien pahanlaatuisten kasvainten hoitoon:

- aivokasvaimet (glioblastooma, aivorungon glioomat, medulloblastooma, astrozytooma ja ependymooma), aivometastaasit
- non-Hodgkinin lymfooman ja Hodgkinin taudin toissijainen hoito
- maha-suolikanavan kasvaimet,
- pahanlaatuinen melanooma yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa
- autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävä valmisteluhoito pahanlaatuisissa verisairauksissa (Hodgkinin tauti / non-Hodgkinin lymfooma)

4.2 Annostus ja antotapa

Carmustine Accord -valmistetta saa antaa vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa

Annostus

Aloituserannokset

Kun Carmustine Accord -valmistetta käytetään yksinään, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomille potilaille on 150-200 mg/m² laskimoon kuuden viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusioihin, esimerkiksi 75-100 mg/m² kahtena perättäisenä päivänä.

Kun Carmustine Accord -valmistetta käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai potilaille, joiden luuydinvarasto on ehtynyt, annosta tulee muuttaa potilaan hematologisen profiilin mukaan alla esitetyllä tavalla.

Valvonta ja peräkkäiset annokset

Carmustine Accord -hoitajaksoa ei saa toistaa, ennen kuin verisoluarvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (verihiutaleet yli 100 000/ mm³, leukosyytit yli 4 000/ mm³). Tähän menee aikaa yleensä kuusi viikkoa. Verisolujen määrää on seurattava usein, eikä hoitajaksoa saa viivästyneen hematologisen toksisuuden takia toistaa, ennen kuin kuusi viikkoa on kulunut.

Sekä yksilääkehoidossa että annettaessa lääkettä yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa aloitusannosta seuraavat annokset on mukautettava potilaan aikaisemman annoksen aiheuttaman hematologisen vasteen mukaan. Seuraavaa aikataulua suositellaan ohjeena annostelun muuttamiseen:

Taulukko 1

<i>Nadiiri edellisen annoksen jälkeen</i>		<i>Annettavan annoksen prosenttiosuus edellisestä annoksesta</i>
<i>Leukosyytit/mm³</i>	<i>Verihiutaleet/mm³</i>	
> 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 %

Jos aloitusannoksen jälkeinen nadiiri ei leukosyyttien ja verihiutaleiden osalta osu samalle riville (esim. leukosyyttejä on > 4 000 ja verihiutaleita < 25 000), käytetään edellisen annoksen pienimmän prosenttiosuuden antanutta arvoa (esim. verihiutaleet < 25 000, jolloin annetaan enintään 50 % edellisestä annoksesta).

Karmustiinihoidolle ei ole ajallisia rajoituksia. Jos hoitovastetta ei saada tai esiintyy vakavia tai sietämättömiä haittavaikutuksia, karmustiinihoito on lopetettava.

HPCT:tä edeltävä valmisteluhoito

Karmustiinia annetaan pahanlaatuisia verisairauksia sairastaville potilaille laskimoon annoksena 300–600 mg/m² yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen HPCT:tä.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Karmustiini on vasta-aiheinen lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen valitsemisessa ikääntyneemmille henkilöille on noudatettava varovaisuutta. Yleensä on syytä aloittaa alhaisemmista annoksista ottaen huomioon maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymisen suurempi yleisyys, yhtäaikaiset sairaudet tai muu lääkehoito. Koska iäkkäämmillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaisten toiminta, annosten määrittämisessä on

noudatettava varovaisuutta, glomerulusten suodatusnopeutta on seurattava ja annosta pienennettävä tämän perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, Carmustine Accord -annosta on pienennettävä, jos glomerulusten suodatusnopeus hidastuu.

Antotapa

Tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi valmistamisen ja lisälaimennuksen jälkeen.

Jauhe saatetaan käyttövalmiiksi mukana olevalla steriilillä liuottimella (3 ml injektiopullo) sekä injektioneesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä (27 ml), jolloin saatava laimennettu kantaliuos on kellertävä. Kantaliuos laimennetaan edelleen 500 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-liuosta.

Käyttövalmis infuusioliuos annetaan sitten välittömästi laskimonsisäisellä tiputuksella yhden tai kahden tunnin ajan valolta suojattuna. Infuusion on kestettävä vähintään tunnin. Muutoin pistoskohdassa saattaa ilmetä kipua ja polttavaa tunnetta. Pistosaluetta on tarkkailtava tiputuksen aikana.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen ennen sen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitrosooureille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vakava luuydinloma
- Vakava (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoiminta
- Lapset ja nuoret
- Imetys

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keuhkotoksisuutta, jolle ovat tunnusomaisia keuhkofiltraatit ja/tai -fibroosi, on ilmoitettu esiintyvän jopa 30 % esiintymistiheydellä. Tätä voi esiintyä 3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta, ja se näyttää liittyvän 1 200-1 500 mg/m² kumulatiivisiin annoksiin. Siihen liittyy keuhkofibroosin lisääntynyt todennäköisyys. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaus, jo olemassa olevat radiologisessa tutkimuksessa todetut poikkeamat, peräkkäinen tai samanaikainen rintakehän sädetys ja yhteys muihin keuhkovaurioita aiheuttaviin aineisiin. Ennen hoitoa on tehtävä keuhkofunktio tutkimukset ja rintakehän röntgenkuvaus. Toistuvia keuhkofunktio tutkimuksia on syytä tehdä hoidon aikana. Erityisen riskialttiina ovat potilaat, joiden ennustetun vitaalikapasiteetin (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (DLCO) lähtötaso on alle 70 %.

Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoidon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoidossa ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

Hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävän suuriannoksisen karmustiinihoidon (etenkin annoksena 600 mg/m²) on osoitettu suurentavan keuhkotoksisuuden ilmaantumiskäynnin ja pahentavan sen vaikeusastetta. Siksi karmustiinin käytön tarvetta ja hoidon riskejä on punnittava, jos potilaalla on muita keuhkotoksisuuden riskitekijöitä.

Suuriannoksinen karmustiinihoito suurentaa infektioiden ja sydämeen, maksaan, ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten, hermoston sairauksien ja elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksien (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia) riskiä ja pahentaa niiden vaikeusastetta.

Haittatapahtumien riski on suurempi potilailla, joilla on muita sairauksia tai huonompi tautistatus. Tämä on otettava huomioon etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Maksan ja munuaisten toiminta on myös tarkistettava ennen hoitoa, ja sitä on tarkkailtava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8).

Neutropeenista enterokoliittia voi esiintyä hoitoon liittyvänä haittatapahtumana solunsalpaajien käytön yhteydessä.

Karmustiini on karsinogeeninen rotilla ja hiirillä annoksilla, jotka ovat ihmisille suositeltuja annoksia pienempiä kehon pinta-alan perusteella (ks. kohta 5.3).

Luu-dintoksisuus on karmustiinin yleinen ja vakava toksinen haittavaikutus. Täydellistä verenkuvaa on seurattava usein vähintään kuuden viikon ajan annoksen antamisesta. Jos verihutaleiden, leukosyyttien tai erytrosyyttien määrä on vähentynyt aiemman kemoterapian tai muun syyn vuoksi, annosta on mukautettava; katso taulukko 1 kohdassa 4.2. Maksan, munuaisten ja keuhkojen toiminta on tutkittava ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8). Toistuvia Carmustine Accord -annoksia ei saa antaa tiheämmin kuin kuuden viikon välein. Karmustiinin luu-dintoksisuus on kumulatiivista, minkä vuoksi annoksen mukauttamista on harkittava edellisten annosten verenkuvan nadiirin perusteella (katso kohta 4.2).

Karmustiinin suoraa antoa kaulavaltimoon pidetään kokeellisena, ja se on liitetty silmiin kohdistuvaan toksisuuteen.

Apuaine:

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,37 g alkoholia (etanolia) yhdessä 3 ml:n liuotinjektiopullossa. 600 mg/m² annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 365,66 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 60,94 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1-2 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fenytoiini ja deksametasoni

On otettava huomioon, että kemoterapialääkkeisiin yhdistettynä epilepsialääkkeiden vaikutuksen voidaan odottaa vähenevän.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, suureen, epäiltyyn ja lisääntyneeseen karmustiinin toksiseen vaikutukseen (karmustiinin metabolian estymisen vuoksi).

Digoksiini

Digoksiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, kohtalaiseen, epäiltyyn ja vähentyneeseen digoksiinin vaikutukseen (digoksiinin vähentyneen imeytymisen vuoksi).

Melfalaani

Melfalaanin samanaikainen käyttö johtaa pulmonaarisen toksisuuden lisääntyneeseen riskiin

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ miesten ja naisten ehkäisy

Naisten olisi käytettävä tehokasta ehkäisyä välttääkseen tulemasta raskaaksi hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miespotilaita on neuvottava käyttämään riittäviä ehkäisytapoja karmustiinihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus

Karmustiinia ei pidä antaa potilaille, jotka ovat raskaana. Käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, ja siksi sen hyötyä on harkittava huolellisesti suhteessa toksisuusriskiin. Karmustiini on sikiötoksinen rotilla ja kaneilla ja teratogeeninen rotilla, kun sitä annetaan annoksina, jotka vastaavat ihmisen annosta (ks. kohta 5.3). Jos Carmustine Accordia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi sen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö karmustiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Carmustine Accord on vasta-aiheinen imetyksen aikana ja seitsemän päivää hoidon jälkeen (katso kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Karmustiini saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä. Michille on kerrottava mahdollisesta hedelmättömyysriskistä ja kehoitettava kääntymään hedelmällisyys- tai perhesuunnitteluneuvonnan puoleen ennen karmustiinihoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Carmustine Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon, että näiden lääkevalmisteiden sisältämä alkoholimäärä voi mahdollisesti heikentää kykyä ajaa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Taulukko sisältää hoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset, joilla kuitenkin ei välttämättä ole syy-yhteyttä lääkkeeseen. Koska kliiniset tutkimukset toteutetaan erityisissä olosuhteissa, havaittujen haittavaikutusten yleisyys ei välttämättä vastaa käytännön kliinisessä työssä havaittua yleisyyttä. Haittavaikutukset sisällytetään yleensä taulukkoon, jos niistä on ilmoitettu yli 1 prosentilla potilaista valmistetta koskevassa monografiassa tai keskeisissä tutkimuksissa ja/tai ne on määritetty kliinisesti tärkeiksi. Kun lumelääkekontrolloitujen tutkimusten tuloksia on käytettävissä, haittavaikutukset sisällytetään, jos ilmaantuvuus on hoitoryhmässä vähintään 5 prosenttia lumelääkeryhmää korkeampi.

Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA-elinluokituksen mukaan lueteltujen karmustiinin haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavassa taulukossa vähenevän vakavuuden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Yleinen	Akuutti leukemia, luuytimen dysplasia – pitkäaikaisen käytön jälkeen.
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
	Hyvin yleinen	Myelosuppressio
Hermosto	Hyvin yleinen	Ataksia, huimaus, päänsärky
	Yleinen	Enkefalopatia (suuriannoksen hoito ja annoksen rajoitus)
	Tuntematon	Lihaskipu, epileptinen sarjakohtaus, epileptiakohtaus, suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus
Silmät	Hyvin yleinen	Silmätoksisuus, ohimenevä silmien punoitus ja näön hämärtyminen, verkkokalvon verenvuodot.
Sydämen häiriöt	Hyvin yleinen	Laimentimen alkoholipitoisuudesta johtuva hypotensio (suuriannoshoito)
	Tuntematon	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Laskimotulehdus
	Harvinainen	Veno-okklusiivinen sairaus (suuriannoksen hoito)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Hyvin yleinen	Keuhkotoksisuus, interstitiaalinen fibroosi (pitkäaikainen hoito ja kumulatiivinen annos)* Keuhkotulehdus
	Harvinainen	Interstitiaalinen fibroosi (alhaisilla annoksilla)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Voi aiheuttaa oksentelua. Pahoinvointi ja oksentelu - vakava
	Yleinen	Ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, suutulehdus.
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, palautuva, viivästyy jopa 60 päivää annon jälkeen (suuriannoksen hoito ja annoksen rajoitus), osoituksena: - bilirubiinin, palautuva nousu - alkalinen fosfataasi, alkalinen nousu - SGOT, palautuva nousu
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Paikallinen ihottuma paranee yhdistelmävalmisteen pitoisuutta vähentämällä, hyperpigmentaatio, ohimenevä, tahattomassa ihokosketuksessa.
	Yleinen	Hiustenlähtö, punoitus (liuoksen alkoholisisällön vuoksi; lisääntyy antamisen kestäessä < 1–2 h), pistoskohdan reaktio.
	Tuntematon	Ekstravasaaation vaara: rakkuloita aiheuttava
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Munuaistoksisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia
	Tuntematon	Hedelmättömyys, teratogeneesi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia)

* Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoidon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoidossa ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Luuydinloma

Luuydinloma eli myelosuppressio on hyvin yleinen. Se alkaa 7-14 päivää lääkkeen antamisesta ja paranee 42-56 päivässä antamisesta. Luuydinloma liittyy annokseen ja kumulatiiviseen annokseen ja on usein kaksivaiheinen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Keuhkofibroosi (kuolemaan johtava), keuhkoinfiltraatio.

Keuhkotoksisuutta on havaittu jopa 30 prosentilla potilaista. Tapauksissa, joissa keuhkotoksisuus on alkanut varhain (3 vuoden kuluessa hoidosta), esiintyi keuhkoinfiltraatiota ja/tai keuhkofibroosia, ja jotkin tapauksista johtivat kuolemaan. Potilaiden ikä vaihteli 22 kuukauden ja 72 vuoden välillä. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaudet, jo olemassa olevat röntgenpoikkeavuudet, seuraava tai samanaikainen rintakehän säteilytys sekä hoidon yhdistäminen muihin sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita. Haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy todennäköisesti annokseen: 1 200-1 500 mg/m² :n kumulatiiviset annokset on yhdistetty kasvaneeseen keuhkofibroosin todennäköisyyteen. Hoidon aikana keuhkojen toimintaa on testattava säännöllisesti (FVC, DLCO). Erityisen riskialttiita ovat potilaat, joiden odotetun vitaalikapasiteetin tai hiilidioksidin diffuusiokapasiteetin lähtötilanne näissä testeissä on < 70 %.

Potilailla, jotka ovat saaneet karmustiinia lapsuudessaan tai nuoruudessaan, on kuvattu tapauksia, joissa keuhkofibroosi on puhjennut erittäin myöhään (jopa 17 vuotta hoidon jälkeen).

Seitsemästätoista pitkäaikaisseurannassa olleesta lapsuuden aivokasvaimesta selvinneestä potilaasta kahdeksan menehtyi keuhkofibroosiin. Kaksi näistä kahdeksasta kuolemantapauksesta tapahtui ensimmäisten kolmen vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta ja kuusi 8-13 vuotta hoidon jälkeen. Hoidon aikana kuolleiden potilaiden iän mediaani oli 2,5 vuotta (1-12-vuotiaita) ja pitkäaikaisesti eloonjääneiden iän mediaani oli 10 vuotta (5-16-vuotiaita). Kaikki hoidon aikana alle 5-vuotiaat potilaat kuolivat keuhkofibroosiin. Karmustiiniannoksella, ylimääräisellä vinkristiiniannoksella tai selkärangan sädehoidolla ei ollut vaikutusta lopputulokseen.

Kaikilla seurantaan osallistuneilla eloonjääneillä diagnosoitiin keuhkofibroosi. Karmustiinin käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Keuhkotoksisuutta on esiintynyt myös myyntiintulon jälkeen keuhkotulehduksena ja interstitiaalisena keuhkosairautena. Keuhkotulehdusta on havaittu yli 450 mg/m² annoksilla ja interstitiaalista keuhkosairautta pitkäaikaishoidossa ja kumulatiivisilla yli 1 400 mg/m² annoksilla.

Emetogeenisuus

Emetogeeninen potentiaali on suuri yli 250 mg/m² annoksilla sekä kohtalainen tai suuri tätä pienemmillä annoksilla. Pahoinvointi ja oksentelu on voimakasta, alkaa 2-4 tuntia lääkkeen antamisesta ja kestää 4-6 tuntia.

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on harvinaista, mutta sitä esiintyy alle 1 000 mg/m²:n kumulatiivisilla annoksilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen tavallisin oire on myelosuppressio. Lisäksi saattaa ilmetä seuraavia vakavia haitallisia reaktioita: maksasolunekroosi, interstitiaalinen keuhkotulehdus, enkefalomyeliitti. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, alkyloivat aineet, nitrosoureat,
ATC-koodi: L01AD01

Vaikutusmekanismi

Karmustiini on solusyklivaikoinen epäspesifinen nitrosoureatyyppinen syöpälääke, joka vaikuttaa kasvaintoksisesti erilaisten mekanismien kautta. Alkyloivana aineena se voi alkyloida nukleoproteiinien reaktiivisia kohtia ja siten puuttua DNA- ja RNA-synteesiin ja DNA-korjaukseen. Se pystyy muodostamaan ristikytkeitä DNA:ssa, mikä estää DNA:n replikaatiota ja transkriptiota. Lisäksi karmustiinin tiedetään karbamyloivan proteiinien lysiniä, mikä aiheuttaa palautumatonta entsyymien inaktivoitua mukaan lukien glutationireduktaasi. Karmustiinin karbamylointiaktiivisuutta pidetään yleisesti vähemmän merkityksellisenä kuin sen alkyloivaa vaikutusta kasvaimiin, mutta karbamylointi voi toimia DNA-korjauksen estäjänä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karmustiinin antineoplastinen ja toksinen vaikutus saattaa johtua sen metaboliiteista. Karmustiini ja siihen liittyvät nitrosoureat ovat epävakaita vesiliuoksissa ja hajoavat itsestään reaktiivisiksi väliaineiksi, jotka pystyvät alkylaatioon ja karbamylointiin. Alkyloivien väliaineiden uskotaan vastaavan karmustiinin syöpää ehkäisevästä vaikutuksesta. Mielipiteet jakaantuvat kuitenkin karbamylointiin pystyvien väliaineiden roolista nitrosoureatoiden biologisten vaikutusten välittäjinä. Toisaalta niiden karbamylointiaktiivisuuden raportoitiin myötävaikuttavan niiden emolääkkeiden sytotoksisuuteen ominaisuuksiin estämällä DNA-korjausentsyymejä. Toisaalta on spekuloitu, että karbamylointiin pystyvät väliaineet saattavat toimia joidenkin karmustiinin toksisten vaikutusten välittäjinä.

Karmustiini läpäisee veri-aivoesteen helposti lipofiilisen luonteensa vuoksi.

Pediatriset potilaat

Carmustine Accordia ei saa käyttää lapsilla tai nuorilla sen suuren keuhkotoksisuusrisin vuoksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annettu karmustiini hajoaa nopeasti eikä sitä havaita 15 minuutin jälkeen. Koska karmustiinilla on hyvä lipidiliukenevuus eikä sillä ole ionisaatiota fysiologisessa pH:ssa, karmustiini siirtyy erittäin helposti aivo-veriesterin läpi. Aivoeskelkäydinnesteen radioaktiivisuuden taso on vähintään 50 % korkeampi kuin samanaikaisesti plasmassa mitattu. Karmustiinin kinetikalle ihmisissä on ominaista kaksikammioinen malli. Kun laskimonsisäistä infuusiota annetaan 1 tunnin ajan, karmustiini-plasmataso putoaa kaksivaiheisella tavalla. Puoliintumisaika α on 1-4 minuuttia ja puoliintumisaika β on 18-69 minuuttia.

Biotransformaatio

Oletetaan, että karmustiinin metaboliitit aiheuttavat sen antineoplastisen ja toksisen vaikutuksen.

Eliminaatio

Noin 60-70 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan 96 tunnissa ja n. 10 % hengityskaasuna CO₂. Ei ole määritetty, mitä lopulle aineelle tapahtuu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karmustiini oli embryotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja embryotoksinen kaneilla vastaavalla annoksella kuin ihmisen annos. Karmustiini vaikutti urosrottien hedelmällisyyteen ihmisen annosta suuremmilla annoksilla. Karmustiini oli karsinogeeninen rotilla ja hiirillä kliinisesti merkitsevillä annospitoisuuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Ei apuaineita.

Liuotin

Etanoli, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Infuusioliuos on epästabiili polyvinyylidikloridisäiliöissä. Kaikkien karmustiiniliuoksen kanssa kosketuksiin joutuvien muovien (esim. infuusiovälineistö jne.) on oltava polyeteenimuovia, joka ei sisällä PVC:tä; muussa tapauksessa on käytettävä lasisia välineitä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen (käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos)

Käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden käytön aikana on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimentamisen jälkeen (liuos infuusiota varten laimentamisen jälkeen)

Liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden, sen jälkeen, kun se on laimennettu infuusiota varten 500 ml:aan natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä ja säilytetty lasi- tai polypropeenissäiliössä, on osoitettu olevan 4 tuntia 20-25 °C:ssa suojattuna valolta. Nämä liuokset säilyvät myös stabiileina 24 tuntia** jääkaapissa (2-8 °C) ja vielä 3 tuntia 20-25 °C:ssa valolta suojattuna.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen tuote on käytettävä välittömästi, ellei avaaminen, käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennusmenetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmis liuos on suojattava valolta annon loppuun asti.

** Lopullisen laimennetun liuoksen 24 tunnin käytönaikainen säilytysaika on kokonaisaika, jonka

karmustiini on liuoksessa, mukaan lukien aika, jolloin se saatetaan käyttövalmiiksi käyttämällä 3 ml etanolia ja 27 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C-8 °C).

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine

Ruskea lasinen injektiopullo (30 ml), jossa on harmaa bromobutylikumitulppa ja alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

Liutin

Kirkas lasinen injektiopullo (5 ml), jossa on fluorotec-päällystetty butylikumitulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

Pakkauskoot 1 pakkaus sisältää 1 injektiopullon jossa on 100 mg kuiva-ainetta ja
1 injektiopullon, jossa on 3 ml liuotinta.
1 pakkaus sisältää 10 injektiopulloa jossa on 100 mg kuiva-ainetta ja
10 injektiopulloa, jossa on 3 ml liuotinta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Karmustiini-kuiva-aine ei sisällä säilöntäaineita eikä pulloa ole tarkoitettu useita annoksia varten. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus pitää suorittaa aseptisissä olosuhteissa.

Karmustiinin säilyttäminen 28 °C tai korkeammassa lämpötilassa voi aiheuttaa aineen nesteytymisen, sillä karmustiinin sulamispiste on matala (noin 28,0-29,0 °C). Injektiopulloa kirkaassa valossa tarkasteltaessa näkyvä rasvainen kalvo injektiopullon pohjalla on merkki pilaantumisesta. Pilaantunutta lääkevalmistetta ei saa käyttää. Avaamattomassa injektiopullossa voi näkyä teräväreunaisia hiutaleita ja kiinteää massaa ilman, että karmustiini olisi hajonnut.

Injektiopullossa olevan kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen

Liuota karmustiini (kuiva-aine 100 mg) 3 ml:aan kylmää steriiliä etanoliliuosta alkuperäispakkauksessa (ruskea lasinen injektiopullo). Karmustiinin täytyy olla täysin liuennot etanolin ennen kuin steriili injektioneesteisiin käytettävä vesi lisätään. Kuiva-aineen liukeneminen voi kestää kolme minuuttia. Lisää aseptisesti 27 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä alkoholiliuokseen. 30 ml:n kantaliuos täytyy sekoittaa perusteellisesti.

Yksi millilitra valmistettua kantaliuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia 10-prosenttisessä etanolissa, ja liuoksen pH on 4,0-6,8.

Suosittelun mukaan valmistettu liuos on kellertävä, ja siinä ei ole hiukkasia.

30 ml:n kantaliuos laimennetaan välittömästi lisäämällä se joko 500 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 500 ml:aan 5 % glukoosi-injektionestettä.

Suosituksen mukaisesti käyttökuntoon saatetun liuoksen annon tulee kestää noin 1-2 tuntia.

Karmustiini-infusion antaminen tuntia lyhyemmässä ajassa saattaa aiheuttaa injektiokohdassa voimakasta kipua ja polttavaa tunnetta (ks. kohta 4.2).

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä tätä valmistetta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37507

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.07.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carmustine Accord 100 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg karmustin.

Efter beredning och spädning (se avsnitt 6.6) innehåller en ml lösning 3,3 mg karmustin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med vätska innehåller 3 ml etanol, vattenfri (motsvarande 2,37 g)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Ljusbula, torra flingor eller en torr stelbad massa.

Vätska: Klar, färglös lösning.

pH och osmolalitet för spädd bruksfärdig infusionsvätska, lösning är

pH: 3,2 till 7,0 [spädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning].

Osmolalitet: 340 till 400 mOsmol/kg [spädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning].

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Karmustin är effektivt vid följande maligna neoplasier som ensam substans eller i kombination med andra antineoplastiska medel och/eller andra terapeutiska åtgärder (strålbehandling, kirurgi):

- Hjärntumörer (glioblastom, hjärnstamsgliom, medulloblastom, astrocytom och ependymom), hjärnmetastaser
- Sekundär behandling av non-Hodgkins lymfom och Hodgkins sjukdom
- Tumörer i mag-tarmkanalen,
- Malignt melanom i kombination med andra antineoplastiska läkemedel
- Som konditioneringsbehandling före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar (Hodgkins sjukdom/Non-Hodgkins lymfom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Carmustine Accord ska endast administreras av specialister med erfarenhet inom området kemoterapi och under lämplig medicinsk övervakning.

Dosering

Initiala doser

Den rekommenderade dosen av Carmustine Accord som monoterapi till tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en engångsdos eller uppdelat i dagliga infusioner om 75 till 100 mg/m² två dagar i följd.

När Carmustine Accord används i kombination med andra myelosuppressiva läkemedel eller ges till patienter med nedsatt benmärgsreserv, ska doserna justeras i enlighet med patientens hematologiska profil enligt nedan.

Övervakning och efterföljande doser

Behandling med Carmustine Accord ska inte upprepas förrän de cirkulerande blodkomponenterna har återgått till acceptabla nivåer (trombocyter över 100 000/mm³, leukocyter över 4 000/mm³), vilket vanligtvis sker inom sex veckor. Blodvärden ska övervakas med täta mellanrum och upprepad behandling ska inte ges förrän efter sex veckor på grund av fördröjd hematologisk toxicitet.

Doser efter den initiala dosen ska justeras i enlighet med patientens hematologiska svar på den föregående dosen, vid såväl monoterapi som vid kombinationsbehandling med andra myelosuppressiva läkemedel. Följande schema föreslås som vägledning för dosjusteringar:

Tabell 1

<i>Lägsta värde efter tidigare dos</i>		<i>Procent av tidigare dos som ska ges</i>
<i>Leukocyter/mm³</i>	<i>Trombocyter/mm³</i>	
> 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 %

Om det lägsta värdet efter den initiala dosen inte hamnar på samma rad för leukocyter och trombocyter (t.ex. leukocyter > 4 000 och trombocyter < 25 000) ska det lägsta procentvärdet av den tidigare dosen användas (t.ex. vid trombocyter < 25 000 ska maximalt 50 % av den tidigare dosen ges).

Det finns inga tidsgränser för behandling med karmustin. Behandlingen med karmustin måste avbrytas om tumören inte kan botas eller vid allvarliga eller intolerabla biverkningar.

Konditioneringsbehandling före HSCT

Karmustin ges i kombination med andra kemoterapeutiska medel hos patienter med maligna hematologiska sjukdomar före HSCT i en dos på 300–600 mg/m² intravenöst.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Karmustin är kontraindicerat för barn och ungdomar < 18 år (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosvalet för en äldre patient ska i allmänhet vara försiktigt, vanligtvis börja vid dosintervallets nedre del, återspegla den större frekvensen av nedsatt lever-, njur-, eller hjärtfunktion, samt ta hänsyn till samtidig sjukdom eller behandling med andra läkemedel. Eftersom det är troligare att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid valet av dos. Den glomerulära filtrationshastigheten ska övervakas och dosen sänkas i enlighet med denna.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av Carmustine Accord sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är nedsatt.

Administreringssätt

För intravenös användning efter beredning och vidare spädning.

Efter beredning av pulvret med den medföljande sterila vätskan (3 ml injektionsflaska) ska en lösning beredas genom tillsats av ytterligare 27 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en gulaktig stamlösning. Stamlösningen måste spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller med 500 ml 5 % glukos injektionsvätska, lösning.

Den bruksfärdiga infusionslösningen ska därefter administreras omedelbart via intravenöst dropp under en till två timmar, skyddat mot ljus. Infusionen ska pågå i minst en timme för att förhindra en brännande känsla och smärta i injektionsområdet. Injektionsområdet ska övervakas under administreringen.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot annan nitrosurea eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår benmärgsdepression.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (i terminalfas)
- Barn och ungdomar
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Lungtoxicitet som kännetecknas av lunginfiltrat och/eller fibros har rapporterats uppkomma med en frekvens på upp till 30 %. Detta kan uppkomma inom 3 år efter behandling och verkar vara dosrelaterat. Kumulativa doser på 1 200-1 500 mg/m² är förknippade med ökad sannolikhet för lungfibros. Riskfaktorer innefattar rökning, förekomst av luftvägssjukdom, redan befintliga radiografiska avvikelser, sekventiell eller samtidig strålbehandling av thorax samt association med andra ämnen som orsakar lungskada. Vid behandlingsstart bör lungfunktionsstudier och röntgen av bröstkorgen utföras tillsammans med täta lungfunktionstester under behandlingen. Patienter med mindre än 70 % av beräknad forcerad vitalkapacitet (FVC) eller diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) vid behandlingsstart löper särskilt hög risk.

En ökad risk för lungtoxicitet vid behandling med konditioneringsregimer och HSCT har rapporterats för kvinnor. Hittills beskrivs denna ökade risk för själva behandlingen inklusive konditioneringsregimer utan karmustin (t.ex. TBI eller busulfan-cyklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosamid, karmustin och etoposid).

Högdosterapi med karmustin (speciellt med 600 mg/m²) före hematopoetisk stamcellstransplantation har visat sig öka risken för förekomst och allvarlighetsgraden av lungtoxicitet. Därför måste användning av karmustin vägas mot riskerna hos patienter med andra risker för lungtoxicitet.

Vid högdosterapi med karmustin ökar risken för och allvarlighetsgraden av infektioner, hjärt-, lever-, gastrointestinal- och njurtoxicitet, sjukdomar i nervsystemet och elektrolytabnormaliteter (hypokalemi, hypomagnesemi och hypofosfatemi).

Patienter med samtidiga sjukdomar och sämre sjukdomsstatus löper större risk för biverkningar. Det

måste beaktas hos framför allt äldre patienter.

Lever- och njurfunktion ska också kontrolleras före behandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Neutropen enterokolit kan uppkomma som behandlingsrelaterad biverkning vid behandling med kemoterapeutiska läkemedel.

Karmustin är karcinogent hos råttor och möss vid doser som understiger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytan (se avsnitt 5.3).

Benmärgstoxicitet är en vanlig och svår toxisk biverkning av karmustin. Fullständiga blodvärden bör övervakas med täta mellanrum under minst sex veckor efter en dos. Vid minskat antal cirkulerande trombocyter, leukocyter eller erythrocyter, antingen som följd av tidigare kemoterapi eller annan orsak, ska dosen justeras, se tabell 1, avsnitt 4.2. Lever-, njur- och lungfunktion ska kontrolleras och övervakas med täta mellanrum under behandling (se avsnitt 4.8). Upprepade doser av Carmustine Accord ska inte ges oftare än var sjätte vecka. Karmustins benmärgstoxicitet är kumulativ och därför måste dosjustering övervägas utifrån det lägsta blodvärdet från tidigare doser (se avsnitt 4.2).

Direkt administrering av karmustin i karotisartären betraktas som experimentellt och har förknippats med okulär toxicitet.

Hjälpämne:

Detta läkemedel innehåller 2,37 mg alkohol (etanol) för varje injektionsflaska med 3 ml. En dos på 600 mg/m² av detta läkemedel som administreras till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering på 365,66 mg/kg etanol, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande cirka 60,94 mg/100 ml. Jämförelsevis är BAC cirka 50 mg/100 ml för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl. Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ansamling av etanol och orsaka biverkningar. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 1-2 timmar kan effekten av alkohol vara lägre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenytoin och dexametason

I kombination med kemoterapeutiska läkemedel måste en nedsatt aktivitet av antiepileptika förväntas.

Cimetidin

Samtidig användning med cimetidin leder till en fördröjd, större, misstänkt, ökad toxisk effekt av karmustin (till följd av hämmad karmustinmetabolism).

Digoxin

Samtidig användning med digoxin leder till fördröjd, måttlig, misstänkt, sänkt effekt av digoxin (till följd av minskat upptag av digoxin).

Mefalan

Samtidig användning med melfalan leder till en ökad risk för lungtoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen och under minst 6 månader efter behandling.

Manliga patienter ska rekommenderas att använda lämpliga preventivmedel under behandlingen med karmustin och under minst 6 månader efter behandling.

Graviditet

Karmustin ska inte administreras till patienter som är gravida. Säker användning vid graviditet har inte fastställs, varför det är viktigt att noga väga nyttan mot toxicitetsrisken. Karmustin är embryotoxiskt hos råtta och kanin och teratogent hos råtta vid doser som motsvarar dosen för människa (se avsnitt 5.3). Om Carmustine Accord används under graviditeten, eller om patienten blir gravid medan hon tar (får) Carmustine Accord, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om karmustin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Carmustine Accord är kontraindicerat under amning och upp till sju dagar efter behandling (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Karmustin kan orsaka nedsatt fertilitet hos män. Män ska informeras om den potentiella infertilitetsrisken och att de bör vända sig till en fertilitetsklinik/familjerådgivning före behandling med karmustin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Carmustine Accord har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns dock en möjlighet att mängden alkohol i dessa läkemedel kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, vilken måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tabellen innefattar biverkningar som uppstod under behandlingen med detta läkemedel men som inte nödvändigtvis har ett orsakssamband med läkemedlet. Eftersom kliniska prövningar genomförs under mycket specifika förhållanden behöver inte de observerade biverkningsfrekvenserna spegla frekvenserna i klinisk praxis. Biverkningar tas vanligen med om de rapporterades hos mer än 1 % av patienterna i produktmonografien eller i pivotala prövningar, och/eller ansågs vara kliniskt viktiga. När placebokontrollerade prövningar är tillgängliga tas biverkningar med om incidensen är $\geq 5\%$ högre i behandlingsgruppen.

Tabell över biverkningar

Följande tabell inkluderar karmustins biverkningar enligt MedDRAs konvention om organsystemklass och frekvens efter fallande allvarlighetsgrad:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Akut leukemi, benmärgsdysplasi – efter långvarig användning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
	Mycket vanliga	Myelosuppression
Centrala och perifera	Mycket vanliga	Ataxi, yrsel, huvudvärk

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
nervsystemet	Vanliga	Encefalopati (högdosbehandling och dosbegränsande)
	Ingen känd frekvens	Muskelsmärta, status epilepticus, krampanfall, grand mal-anfall
Ögon	Mycket vanliga	Okulära toxiciteter, övergående konjunktival rodnad och dimsyn på grund av retinalblödningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Hypotoni, på grund av vätskans alkoholinnehåll (högdosbehandling)
	Ingen känd frekvens	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Flebit
	Sällsynta	Venoklusiv sjukdom (högdosbehandling)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Lungtoxicitet, interstitiell fibros (vid långvarig behandling och kumulativ dos)* Pneumonit
	Sällsynta	Interstitiell fibros (vid lägre doser)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Emetogen potential Illamående och kräkningar – svåra
	Vanliga	Anorexi, förstoppning, diarré, stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, reversibel, fördröjd upp till 60 dagar efter administrering (högdosbehandling och dosbegränsande), som visas genom: - bilirubin, reversibel ökning - alkaliskt fosfatas, reversibel ökning - SGOT, reversibel ökning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Dermatit vid lokal användning som förbättras efter nedsatt koncentration av läkemedelsberedning, hyperpigmentering, övergående, vid oavsiktlig hudkontakt
	Vanliga	Alopeci, rodnad (på grund av vätskans alkoholinnehåll; ökad vid administreringstidpunkter < 1-2 timmar), reaktion vid injektionsstället.
	Ingen känd frekvens	Risk för extravasation: blåsbildande
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Njurtoxicitet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti
	Ingen känd frekvens	Infertilitet, teratogenes
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Elektrolytavvikelser (hypokalemi, hypomagnesemi och hypofosfatemi)

* En ökad risk för lungtoxicitet vid behandling med konditioneringsregimer och HSCT har rapporterats för kvinnor. Hittills beskrivs denna ökade risk för själva behandlingen inklusive konditioneringsregimer utan karmustin (t.ex. TBI eller busulfan-cyklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosamid, karmustin och etoposid).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Myelosuppression är mycket vanligt och börjar 7-14 dagar efter administrering med återhämtning 42-56 efter administrering. Myelosuppressionen är relaterad till dos och kumulativ dos, och ofta bifasisk.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Lungfibros (med dödlig utgång), lunginfiltration

Lungtoxicitet har observerats hos upp till 30 % av patienterna. Vid tidig uppkomst av lungtoxicitet (inom 3 år efter behandling) sågs lunginfiltrat och/eller lungfibros, varav vissa var dödliga. Patienterna var mellan 22 månader och 72 år gamla. Riskfaktorer innefattar rökning, luftvägssjukdom, befintliga radiografiska avvikelser, sekventiell eller samtidig strålbehandling av thorax, liksom kombination med andra aktiva substanser som kan orsaka lungskada. Biverkningarnas incidens är troligen dosrelaterad, då kumulativa doser på 1 200-1 500 mg/m² har förknippats med ökad sannolikhet för lungfibros. Under behandlingen bör regelbundna lungfunktionstester (FVC, DLCO) utföras. Patienter med ett utgångsvärde på < 70 % av beräknad forcerad vitalkapacitet eller diffusionskapacitet för kolmonoxid i dessa tester löper särskild risk.

Hos patienter som fick karmustin i barndomen eller under ungdomsåren har fall av extremt fördröjd lungfibros (upp till 17 år efter behandling) beskrivits.

Vid långsiktig uppföljande observation av 17 patienter som överlevde hjärntumörer i barndomen framgick att 8 av dessa dog av lungfibros. Två av de 8 dödsfallen inträffade inom de första 3 åren efter behandling och 6 av dem inträffade 8-13 år efter behandling. Medianåldern för patienter som dog under behandling var 2,5 år (1-12 år), medan medianåldern för långsiktigt överlevande patienter som stod på behandling var 10 år (5-16 år). Alla patienter som var under 5 år vid tiden för behandling dog av lungfibros; varken karmustindosen eller en ytterligare vinkristindos eller strålbehandling av ryggmärgen kunde påverka den dödliga utgången.

Alla återstående överlevande patienter som var tillgängliga för uppföljning fick diagnosen lungfibros. Användning av karmustin för barn och ungdomar < 18 år är kontraindicerad, se avsnitt 4.3.

Lungtoxicitet uppträdde även efter godkännandet för försäljning i form av pneumonit och interstitiell lungsjukdom. Pneumonit ses för doser > 450 mg/m² och interstitiell lungsjukdom ses vid långvarig behandling och kumulativ dos > 1 400 mg/m².

Emetogen potential

Den emetogena potentialen är hög vid doser > 250 mg/m² och hög till måttlig vid doser ≤ 250 mg/m². Illamående och kräkningar är svåra och börjar inom 2-4 timmar efter administreringen och varar i 4-6 timmar.

Njurtoxicitet

Njurtoxicitet är sällsynt, men inträffar för kumulativa doser < 1 000 mg/m².

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det främsta symtomet på intoxikation är myelosuppression. Dessutom kan följande allvarliga biverkningar uppträda: levernekros, interstitiell pneumonit, encefalomyelit. Ingen särskild antidot är tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkylnerande medel, nitrosureaföreningar
ATC-kod: L01AD01

Verkningsmekanism

Karmustin är ett cellcykelfas icke-specifikt antineoplastiskt medel av nitrosureatyp, som utövar tumörcytotoxisk verkan via multipla mekanismer. Som alkylnerande medel kan det alkylnera reaktiva ställen på nukleoproteiner, och stör på så sätt DNA- och RNA-syntesen och DNA-reparationsmekanismen. Det kan bilda interstrand-tvärbindingar i DNA, som förhindrar replikation och transkription av DNA. Dessutom är karmustin känt för att karbamylnera lysinrester på proteiner, med irreversibel inaktivering av enzymer som följd, däribland av glutationreduktas. Karmustins karbamylnerande aktivitet anses vara allmänt mindre signifikant än den alkylnerande aktiviteten i dess verkan på tumörer, men karbamylnering kan bidra till att hämma reparationen av DNA.

Farmakodynamisk effekt

Karmustins antineoplastiska och toxiska egenskaper kan vara en följd av dess metaboliter. Karmustin och relaterade nitrosureaföreningar är instabila i vattenlösningar och bryts spontant ner till reaktiva intermediärer som har förmågan till alkylnering och karbamylnering. De alkylnerande intermediärerna tros stå bakom karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamylnerande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamylnerande aktivitet rapporterades å ena sidan bidra till deras modersubstans cytotoxiska egenskaper genom hämning av enzymerna för DNA-reparation. Å andra sidan har det spekulerats om att den karbamylnerande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

Karmustin passerar lätt blod-hjärnbarriären till följd av sina lipofila egenskaper.

Pediatrisk population

Carmustine Accord ska inte användas till barn och ungdomar på grund av stor risk för lungtoxicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Intravenöst administrerat karmustin bryts snabbt ner, utan spårbara intakta substanser efter 15 minuter. På grund av sin goda fettlöslighet och bristande jonisering vid fysiologiskt pH passerar karmustin mycket väl genom blod-hjärnbarriären. Nivåerna av radioaktivitet i cerebrospinalvätskan är minst 50 % högre än de som samtidigt mäts i plasma. Karmustins kinetik hos människor kännetecknas av en tvåkammarmodell. Efter den intravenösa infusion under 1 timme sjunker nivån av karmustin i plasma på ett bifasiskt sätt. Halveringstiden α är 1-4 minuter och halveringstiden β är 18-69 minuter.

Metabolism

Karmustins metaboliter tros stå bakom dess antineoplastiska och toxiska aktivitet.

Eliminering

Cirka 60-70 % av en total dos utsöndras i urinen inom 96 timmar och omkring 10 % som CO₂ i utandningsluften. Vad som sker med den återstående delen är okänt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karmustin var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och embryotoxiskt hos kaniner vid dosnivåer som motsvarar dosen för människor. Karmustin påverkade fertiliteten hos hanråttor vid doser som var högre än dosen för människa. Vid kliniskt relevanta dosnivåer var karmustin karcinogent hos råttor

och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Inga hjälpämnen

Vätska

Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Den intravenösa lösningen är instabil i behållare av polyvinylklorid. All plast som kommer i kontakt med karmustin infusionsvätska, lösning (t.ex. infusionsset osv.) ska vara av PVC-fri polyetylenplast; i annat fall ska glasmaterial användas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter beredning (beredd stamlösning)

Kemisk och fysisk stabilitet för beredd stamlösning har påvisats för 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Efter spädning (efter spädning av infusionsvätska, lösning)

Kemisk och fysisk stabilitet för infusionsvätska, lösning efter beredning i 500 ml natriumklorid för injektionsvätskor, lösning eller 5 % glukos för injektionsvätskor, lösning och förvaring i glas eller polypropenbehållare har påvisats under 4 timmar vid 20 till 25 °C, skyddat mot ljus. Dessa lösningar är också stabila under 24 timmar** i kylskåp (2 till 8 °C) och i ytterligare 3 timmar vid 20 till 25 °C, skyddat mot ljus.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden efter öppnandet.

Lösningen måste skyddas mot ljus tills administreringen är avslutad.

**24 timmars förvaring av den slutligt spädda lösningen är den totala tid karmustin är i lösning, inklusive den tid det är berett med 3 ml etanol och 27 ml vatten för injektionsvätskor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och ytterligare spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (30 ml) förseglad med en grå bromobutylgummipropp med en aluminiumförsegling med polypropenlock

Vätska:

Klar injektionsflaska av glas (5 ml) förseglad med en fluorotec-belagd butylgummipropp med en aluminiumförsegling med polypropenlock

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1 injektionsflaska med 100 mg pulver och 1 injektionsflaska med 3 ml vätska
Förpackningar med 10 injektionsflaskor med 100 mg pulver och 10 injektionsflaskor med 3 ml vätska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Karmustinpulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller inget konserveringsmedel och injektionsflaskan är inte avsedd för flerdosbruk. Beredning och vidare spädningar ska ske under aseptiska förhållanden.

Förvaring av karmustin vid 28 °C eller högre kan leda till smältning av substansen eftersom smältpunkten för karmustin är låg (cirka 28,0 till 29,0 °C). Vid inspektion i starkt ljus är den oljiga film som ses på botten av injektionsflaskan ett tecken på nedbrytning. Sådana läkemedel får inte användas. Flingor med vassa kanter och en solid massa kan ses i öppnade injektionsflaskor utan att karmustin har sönderdelats.

Beredning och spädning av pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp karmustin (100 mg pulver) med 3 ml av den medföljande sterila kylförvarade etanolvätskan i primärförpackningen (brun injektionsflaska av glas). Karmustin måste vara helt upplöst i etanol före tillsats av sterilt vatten för injektionsvätskor. Spädning av pulvret kan ta upp till tre minuter. Tillsätt därefter 27 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till alkohollösningen. Stamlösningen på 30 ml måste blandas noggrant.

En ml av den beredda stamlösningen innehåller 3,3 mg karmustin i 10 % etanol och lösningens pH-värde är mellan 4,0 och 6,8.

Beredning enligt rekommendation ger en gulaktig lösning som är fri från synliga partiklar.

Stamlösningen på 30 ml ska spädas omedelbart genom tillsats av stamlösning på 30 ml till antingen 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 500 ml 5% glukos injektionsvätska, lösning.

Administreringen av lösningen, beredd enligt rekommendation, ska pågå under cirka 1-2 timmar.

Om den administreras under mindre än en timme kan karmustininfusionen orsaka svår smärta och brännande känsla vid injektionsstället (se avsnitt 4.2).

Riktlinjerna för säker hantering och destruktion av antineoplastiska medel måste beaktas.

Gravid personal ska inte hantera detta läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37507

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.07.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.05.2023