

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carmustine Macure 100 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 100 mg karmustin.

Etter rekonstituering og fortynning (se pkt. 6.6) inneholder én ml oppløsning 3,3 mg karmustin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass med væske inneholder 3 ml etanol, vannfri (tilsvarende 2,37 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Lysegult pulver med små mengder tørkede flak eller som en tørr, stiv masse.

Løselighet: Klar, fargeløs væske.

pH og osmolariteten i bruksklare infusjonsvæsker er:

pH: 4,0 til 6,8 fortynnet med fysiologisk saltoppløsning eller med 5 % glukoseoppløsning

Osmolaritet: 359–382 mOsmol/l (hvis fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning) og 370–393 mOsmol/l (hvis fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Karmustin er indisert som lindrende terapi som et enkelt middel eller i etablert kombinasjonsbehandling med andre godkjente kjemoterapeutiske midler ved følgende:

- Hjernesvulster – glioblastom, medulloblastom, astrocytom og hjernemetastaser.
- Multipelt myelom – i kombinasjon med glukokortikoid som prednison.
- Hodgkins sykdom – som sekundær behandling i kombinasjon med andre godkjente legemidler hos pasienter med tilbakefall under behandling med primær terapi, eller som ikke responderer på primær terapi.
- Non-Hodgkins-lymfom – som sekundær behandling i kombinasjon med andre godkjente legemidler hos pasienter med tilbakefall under behandling med primær terapi, eller som ikke responderer på primær terapi.
- Svulster i mage-tarm-kanalen
- Malignt melanom i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler.
- Klargjøring før autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (SCT) ved maligne hematologiske sykdommer (Hodgkins/non-Hodgkins lymfom)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Carmustine Macure skal kun administreres av spesialister med erfaring innen kjemoterapi og under adekvat medisinsk tilsyn.

Dosering

Startdoser

Den anbefalte dosen av karmustin som monoterapi hos tidligere ubehandlede pasienter er 150 til 200 mg/m² intravenøst hver 6. uke. Dette kan gis som en enkeltdose eller fordelt på daglige infusjoner som 75 til 100 mg/m² to påfølgende dager.

Når karmustin brukes i kombinasjon med andre myelosuppressive legemidler eller hos pasienter med redusert benmargsreserve, skal dosene justeres i henhold til pasientens hematologiske profil, som vist nedenfor.

Overvåking og påfølgende doser

Det skal ikke gis en ny kur med karmustin før sirkulerende blodceller har returnert til akseptable nivåer (trombocytter over 100 000/mm³, leukocytter over 4000/mm³), og dette er vanligvis etter seks uker. Antall blodceller skal overvåkes hyppig, og nye kurer skal ikke gis før etter seks uker på grunn av forsinket hematologisk toksisitet.

Påfølgende doser etter startdosen skal justeres i henhold til pasientens hematologiske respons på forrige dose, ved både monoterapi og kombinasjonsbehandling med andre myelosuppressive legemidler. Følgende skjema anbefales som veiledende for dosejustering:

Tabell 1

<i>Nadir etter forrige dose</i>		<i>Prosentandel av forrige dose som skal gis, %</i>
<i>Leukocytter/mm³</i>	<i>Trombocytter/mm³</i>	
> 4000	> 100 000	100
3000–3999	75 000–99 999	100
2000–2999	25 000–74 999	70
< 2000	< 25 000	50

I tilfeller hvor nadir etter startdose ikke er i samme rad for leukocytter og trombocytter (f.eks. leukocytter > 4000 og trombocytter < 25 000), skal verdien som gir lavest prosentandel av forrige dose brukes (f.eks. ved trombocytter < 25 000 gis maksimalt 50 % av forrige dose).

Klargjøringsregime før SCT

Karmustin gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler hos pasienter med hematologiske maligniteter før SCT ved en intravenøs dose på 300–600 mg/m².

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør dosen av karmustin reduseres avhengig av den glomerulære filtrasjonshastigheten.

Eldre

Generelt bør dosevalg til en eldre pasient foretas med forsiktighet, vanligvis startes i nedre del av doseområdet, gjenspeile høyere forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og ta hensyn til samtidig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Fordi eldre pasienter er mer utsatt for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør det utvises forsiktighet ved dosevalg, og nyrefunksjonen bør overvåkes og dosen reduseres i henhold til dette.

Barn og ungdom

Karmustin er kontraindisert hos barn og ungdom < 18 år (se pkt. 4.3) på grunn av den høye risikoen for pulmonal toksisitet (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte:

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Etter rekonstituering av pulver med medfølgende væske, skal der lages en oppløsning ved å tilsette 27 ml vann til injeksjonsvæsker. Rekonstituering og fortynning som anbefalt gir en klar, fargeløs til lysegul stamoppløsning, som skal fortynnes ytterligere med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Brugsklar infusjonsvæske, oppløsning skal så administreres umiddelbart som intravenøst drypp over en 1-2 timersperiode, beskyttet mot lys. Varigheten av infusjonen skal ikke være mindre enn én time, da det eller vil oppstå svie og smerter på injeksjonsstedet. Injeksjonsstedet ska overvåkes under administrering.

For instruksjoner vedrørende håndtering og rekonstruksjon av dette legemidlet før bruk, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre nitrosoareforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig benmargshemming eller myelosuppresjon
- Alvorlig (terminal) nedsatt nyrefunksjon
- Barn og ungdom
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lungetoksisitet kjennetegnet ved lungeinfiltrater og/eller fibrose er rapportert med en hyppighet på inntil 30 %. Dette kan oppstå i løpet av 3 års behandling. Bivirkningsfrekvensen synes å være doserelatert, hvor kumulative doser på 1200–1500 mg/m² er forbundet med økt sannsynlighet for lungefibrose. Risikofaktorer omfatter røyking, underliggende respiratorisk tilstand, underliggende radiografifunn av avvik, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og forbindelse med andre stoffer som medfører lungeskade. Det skal foretas lungefunksjonsstudier og røntgen av thorax ved baseline samt hyppige lungefunksjonstester under behandling. Pasienter med baselineverdi under 70 % av forventet forsert vitalkapasitet (FVC) eller diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) har særlig risiko.

Hos pasienter som har fått karmustin som barn eller ungdom, har tilfeller av ekstremt forsinket lungefibrose (inntil 17 år etter behandling) blitt beskrevet.

Bruk av karmustin hos barn og ungdom < 18 år er kontraindisert, se pkt. 4.3.

Lever- og nyrefunksjon skal også sjekkes før behandling og overvåkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.8).

En økt risiko for lungetoksisiteter er rapportert med klargjøringsregimer og SCT hos kvinner. Per dags dato er denne økte risikoen beskrevet for selve behandlingen, herunder klargjøringsregimet uten karmustin (f.eks. TBI eller busulfan, syklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin og melfalan eller CBV: syklofosamid, karmustin, og etoposid).

Høydosebehandling med karmustin (særlig med 600 mg/m²) før hematopoietisk stamcelletransplantasjon er funnet å øke risikoen for forekomst og alvorlighetsgrad av

lungetoksisiteter. Hos pasienter med andre risikoer for lungetoksisiteter må bruk av karmustin derfor veies mot risikoene.

Høydosebehandling

Høydosebehandling med karmustin øker risikoen og alvorlighetsgraden av infeksjoner, kardial, hepatisk, gastrointestinal og renal toksisitet samt nevrologiske sykdommer og elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi og hypofosfatemi).

Komorbiditeter og dårlig sykdomsstatus

Pasienter med komorbiditeter og dårligere sykdomsstatus har høyere risiko for bivirkninger. Dette er spesielt viktig for eldre pasienter.

Karmustin er karsinogent hos rotter og mus ved doser lavere enn anbefalt human dose basert på kroppsoverflate.

Benmargstoksitet

Forsinket og kumulativ benmargstoksitet er en vanlig og alvorlig toksisk bivirkning av karmustin. Fullstendig blodtelling bør foretas hyppig i minst seks uker etter en dose. Ved redusert antall sirkulerende trombocytter, leukocytter eller erytrocytter enten etter tidligere kjemoterapi eller av andre årsaker skal dosen justeres, se tabell 1, pkt. 4.2. I tillegg bør lever-, nyre- og lungefunksjon sjekkes og overvåkes regelmessig under karmustinbehandlingen (se pkt. 4.8). Det bør ikke gis nye doser av karmustin hyppigere enn hver sjette uke.

Myelosuppresjon er svært vanlig og starter 7–14 dager etter administrering med restituering 42–56 dager etter administrering. Myelosuppresjon er relatert til dose og kumulativ dose, og ofte bifasisk. Trombocytopeni er generelt mer markert enn leukopeni, men begge er dosebegrensende bivirkninger. Anemi er vanlig, men er vanligvis mindre markert.

Karmustins benmargstoksitet er kumulativ, og derfor bør dosejustering overveies på bakgrunn av nadir blodcelletall etter forrige dose (se pkt. 4.2).

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder rådes til å bruke adekvat prevensjon for å unngå å bli gravide under behandling med dette legemidlet og i minst 6 måneder etter behandling.

Mannlige pasienter skal rådes til å bruke adekvat prevensjon under behandling med karmustin og i minst 6 måneder etter behandling (se pkt. 4.6).

Alkohol

Dette legemidlet inneholder 0,57 vol % etanol (alkohol), dvs. opptil 7,68 g per dose, tilsvarende 11,32 ml øl eller 4,72 ml vin per dose.

Disse mengdene er tatt fra et beregnet eksempel med 320 mg karmustin (200 mg/m² for 1,6 m²) oppløst i 9,6 ml (sterilt dehydrert etanol) og et volum på 1696 ml (se pkt. 6.6).

Skadelig for personer med alkoholproblemer. Dette bør det tas hensyn til hos høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler, og kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Parenteral administrasjon

Den intraarterielle forlikeligheten har ikke blitt testet. Alvorlig vevsskade kan forventes ved utilsiktet intraarteriell administrasjon.

Eksperimentell direkte injeksjon av karmustin i halsarterien har vært assosiert med okulær toksisitet.

Under administrasjon av karmustin kan det forekomme reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). Nøye overvåking av infusjonsstedet anbefales for mulig infiltrering under administrasjon i og med muligheten for ekstravasasjon. En spesiell metode for å håndtere ekstravasasjon er foreløpig ukjent.

Utsiktet kontakt mellom den rekonstituerte infusjonsløsningen og huden har ført til brannskader og unødig pigmentering i de berørte områdene.

Lokal bløtvevstoksisitet som skyldes ekstravasasjon av karmustin, er rapportert. Infiltrering av karmustin kan forårsake hevelse, smerter, erytem, svie og hudnekrose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fenytoin og deksametason

I kombinasjon med kjemoterapeutika må det forventes redusert aktivitet av antiepileptika.

Cimetidin

Samtidig bruk av cimetidin medfører forsinket, betydelig økt toksisk effekt av karmustin med mistenkt årsakssammenheng (på grunn av hemming av metabolismen til karmustin) eller økt myelotoksisitet (f.eks. leukopeni og nøytropeni).

Digoksin

Samtidig bruk av digoksin medfører forsinket, moderat, redusert effekt av digoksin med mistenkt årsakssammenheng (på grunn av redusert digoksinabsorpsjon).

Melfalan

Samtidig bruk av melfalan medfører økt risiko for lungetoksisitet.

Trombopeni og leukopeni kan forventes ved kombinasjon med andre myelosuppressive legemidler, f.eks. metotreksat, syklofosfamid, prokarbazin, klormetin (nitrogensennep), fluorouracil, vinblastin, aktinomycin (daktinomycin), bleomycin, doksorubicin (adriamycin) – eller hos pasienter hvis benmargreserve er depletet på grunn av selve sykdommen eller tidligere behandling.

Det er en mulighet for kryssresistens med andre alkyliserende stoffer, f.eks. klorometin og syklofosfamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon for å unngå å bli gravide under behandling med dette legemidlet og i minst 6 måneder etter behandling.

Mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen med karmustin og i minst 6 måneder etter behandling.

Graviditet

Karmustin skal ikke gis til gravide pasienter.

Sikker bruk under graviditet har ikke blitt fastslått, og derfor må fordelene veies grundig mot risikoen for toksisitet. Karmustin er embryotoksisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte, gitt i doser tilsvarende human dose. Dersom karmustin brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med karmustin, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om karmustin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Karmustine Macure er kontraindisert ved amming og inntil sju dager etter behandling (se pkt 4.3).

Fertilitet

Karmustin kan påvirke fertilitet hos menn. Menn skal informeres om mulig risiko for infertilitet og rådes til å gå til rådgivning vedrørende fertilitet/familieplanlegging før behandling med karmustin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke foretatt noen studier om konsekvensene av legemidlet på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Imidlertid skal det tas hensyn til muligheten for at alkoholemengden i dette legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen omfatter bivirkninger som ble rapportert under behandling med dette legemidlet, men ikke nødvendigvis har en årsakssammenheng med legemidlet. Siden kliniske studier gjennomføres ved svært spesifikke betingelser, gjenspeiler ikke nødvendigvis den observerte bivirkningsfrekvensen forekomsten som observeres ved klinisk bruk. Bivirkninger tas vanligvis med dersom de er rapportert hos mer enn 1 % av pasientene i produktmonografien eller avgjørende studier, og/eller anses som klinisk signifikante. Når placebokontrollerte studier foreligger, tas bivirkninger med dersom forekomsten er $\geq 5\%$ høyere i behandlingsgruppen.

Høy dose er definert som $> 200 \text{ mg/m}^2$

Bivirkningstabell

Følgende tabell omfatter bivirkninger av karmustin listet opp etter MedDRA-organklasser og frekvenskonvensjon, presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkning
Klinisk viktige bivirkninger står i kursiv		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ukjent	Opportunistiske infeksjoner (herunder dødelig utfall)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	vanlige	Akutt leukemi, benmargsdysplasi – etter langtidsbruk.
	ikke kjent	Sekundære maligniteter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	Anemi
	svært vanlige	<i>Myelosuppresjon</i>
Forstyrrelser i immunsystemet	ikke kjent	Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	ikke kjent	Elektrolytt sykdommer (hypokalemi, hypomagnesemi og hypofosfatemi)

MedDRA-organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Klinisk viktige bivirkninger står i <i>kursiv</i>		
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	Ataksi, svimmelhet, hodepine.
	vanlige	Encefalopati (høydosebehandling og dosebegrensende).
	ikke kjent	Muskelsmerter, status epilepticus, krampeanfall, tonisk klonisk anfall (grand mal-anfall).
Øyesykdommer	svært vanlige	Øyetoksisitet, forbigående konjunktival rødme og tåkesyn som følge av retinablødning.
	sjelden	Nevroretinitt
Hjertesykdommer	svært vanlige	Hypotensjon, grunnet væskens alkoholinnhold (høydosebehandling)
	ikke kjent	Takykardi, brystsmerte
Karsykdommer	svært vanlige	Flebitt
	sjeldne	Venookklusiv sykdom (høydosebehandling).
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	<i>Lungetoksisitet¹, interstitiell fibrose (ved langtidsbehandling og kumulativ dose* > 1400 mg/m²) Pneumonitt (for doser > 450 mg/m²).</i>
	sjeldne	<i>Interstitiell fibrose (ved lavere doser)</i>
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	<i>Kvalme og oppkast, kraftig; emetogent potensial > 250 mg/m² middels-høy; starter innen 2–4 timer etter administrasjon og varer 4–6 timer</i>
	vanlige	Anoreksi, forstoppelse, diaré, stomatitt.
	sjelden	Gastrointestinal blødning
	ikke kjent	Nøytropen enterokolitt
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	Levertoksisitet, reversibel, forsinket inntil 60 dager etter administrering (høydosebehandling og dosebegrensende), manifestert ved: bilirubin, reversibel økning alkalisk fosfatase, reversibel økning ASAT, reversibel økning.
Hud- og underhudssykdommer	ikke kjent	<i>ekstravasasjonsfare: vesikant</i>
	svært vanlige	Dermatitt ved topikal bruk bedres ved redusert konsentrasjon av sammensatt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved utilsiktet hudkontakt.
	vanlige	Alopesi, rødming (grunnet væskens alkoholinnhold, økt ved administrasjonstider < 1–2 timer), reaksjon på injeksjonsstedet.
Sykdommer i nyre og urinveier	ikke kjent	Nyresvikt, azotemi, reduksjon i nyrevolum
	sjeldne	<i>Nyretoksisitet</i>

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkning
Klinisk viktige bivirkninger står i <i>kursiv</i>		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	sjeldne	Gynekomasti
	ikke kjent	Infertilitet, teratogenese
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	Svie på injeksjonsstedet
	svært sjeldne	Tromboflebitt

¹Lungetoksisitet er også manifestert som pneumonitt og interstitiell lungesykdom fra erfaring etter markedsføring

*En økt risiko for lungetoksisitet ved behandling med forbehandlinger og SCT ble rapportert hos kvinner. Så langt er denne økte risikoen beskrevet for selve behandlingen, inkludert forbehandlinger uten karmustin (dvs. TBI eller busulfan-cyklofosamid) eller med karmustin (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin og melfalan eller CBV: syklofosamid, karmustin og etoposid).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon er svært vanlig og starter 7–14 dager etter administrering med restituerende 42–56 dager etter administrering. Myelosuppresjon er relatert til dose og kumulativ dose, og ofte bifasisk. Trombocytopeni er generelt mer markert enn leukopeni, men begge er dosebegrensende bivirkninger. Anemi er vanlig, men er vanligvis mindre markert.

Øyesykdommer

Hurtig intravenøs infusjon kan forårsake konjunktival blødning innen 2 timer, og vare ca. 4 timer.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Lungefibrose (med fatalt utfall), lungeinfiltrasjon

Lungetoksisitet er observert hos inntil 30 % av pasientene. I tilfeller hvor lungetoksisitet startet tidlig (i løpet av 3 års behandling), forekom lungeinfiltrater og/eller lungefibrose, hvorav noen var fatale. Pasientene var fra 22 måneder til 72 år gamle. Risikofaktorer omfatter røyking, respiratorisk sykdom, underliggende radiografifunn av avvik, sekvensiell eller samtidig stråling av thorax og kombinasjon med andre virkestoffer som kan medføre lungeskade. Forekomsten av bivirkninger er sannsynligvis doserelatert, og kumulative doser på 1200–1500 mg/m² har vært forbundet med økt sannsynlighet for lungefibrose. Under behandling skal lungefunksjonstester (FVC, DLCO) foretas regelmessig. Pasienter med en baselineverdi under 70 % av forventet forsert vitalkapasitet eller diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ved disse testene har særlig risiko.

Hos pasienter som har fått karmustin som barn eller ungdom, har tilfeller av ekstremt forsinket lungefibrose (inntil 17 år etter behandling) blitt beskrevet.

Langtidsoppfølging av 17 pasienter som overlevde hjernesvulst i barndommen, viste at 8 døde av lungefibrose. To av disse 8 dødsfallene forekom de 3 første behandlingsårene, og 6 av dem forekom 8–13 år etter behandling. Median alder hos pasienter som døde under behandling, var 2,5 år (1–12 år), median alder hos langtidsoverlevende på behandling var 10 år (5–16 år). Alle pasienter yngre enn 5 år på behandlingstidspunktet døde av lungefibrose, og verken karmustindosen eller en tilleggsdose av vinkristin eller spinal stråling påvirket det fatale utfallet.

Alle de andre overlevende tilgjengelige for oppfølging ble diagnostisert med lungefibrose. Bruk av karmustin hos barn og ungdom < 18 år er kontraindisert, se pkt. 4.3.

Lungetoksisitet har også vært manifestert som pneumonitt og interstitiell lungesykdom etter markedsføring. Pneumonitt ses ved doser $> 450 \text{ mg/m}^2$, og interstitiell lungesykdom ses ved langtidsbehandling og kumulativ dose $> 1400 \text{ mg/m}^2$.

Emetogent potensial

Det emetogene potensialet er høyt ved doser $> 250 \text{ mg/m}^2$ og høyt til moderat ved doser $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. Kvalme og oppkast er kraftig og starter innen 2–4 timer etter administrering og varer i 4–6 timer.

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet er sjelden, men forekommer ved kumulative doser $< 1000 \text{ mg/m}^2$. Nyreendringer med redusert nyrevolum, progressiv azotemi og nyresvikt har vært rapportert etter høye kumulative doser, og etter langtidsbehandling med karmustin og relaterte nitrosoureaforbindelser. Nedsatt nyrefunksjon ble også tidvis observert etter lave totale doser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Hovedsymptomet på forgiftning er myelosuppresjon. I tillegg kan følgende alvorlige bivirkninger oppstå:

levernekrose, interstitiell pneumonitt, encefalomyelitt.

Det finnes intet spesifikt antidot. Det er ingen kjente myelobeskyttende stoffer. Benmargstransplantasjon kan være et effektivt tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, nitrosoureaforbindelser, ATC-kode: L01A D01

Virkningsmekanisme

Karmustin (1,3-bis (2-kloretyl)-1-nitrosourea) er et cellesyklusfase-uspesifikt antineoplastisk middel av nitrosoureatypen, som utøver tumorcytotoksisitet via flere mekanismer. Som et alkyleringsmiddel kan det alkylere reaktive steder på nukleoproteiner, og dermed interferere med DNA- og RNA-syntese og DNA-reparasjon. Det kan danne kryssbindinger mellom DNA-tråder, noe som hemmer DNA-replikasjon og -transkripsjon. I tillegg er det kjent at karmustin karbamoylerer lysinrester på proteiner, noe som medfører irreversibel inaktivering av enzymer, inkludert glutationreduktase. Karmustins karbamoyleringsaktivitet anses vanligvis mindre signifikant enn alkyleringsaktiviteten i dets virkning på svulster, men karbamoylering kan fungere ved å hemme DNA-reparasjon.

Farmakodynamiske effekter

Karmustins antineoplastiske og toksiske aktivitet kan skyldes dets metabolitter. Karmustin og relaterte nitrosoureaforbindelser er ustabile i vandige oppløsninger og nedbrytes spontant til reaktive intermediære forbindelser med alkylerings- og karbamoyleringsevne. Karmustins antitumoreffekt antas å kunne tilskrives de intermediære alkyleringsmidlene. Det er imidlertid delte meninger om

betydningen av de intermediære karbamoyleringsmidlene som mediatorer for nitrosureaforbindelsenes biologiske effekter. På én side er deres karbamoyleringsaktivitet rapportert å bidra til modersubstansens cytotoxiske egenskaper ved å hemme DNA-reparasjonsenzymene. På den annen side har det vært spekulert i at karbamoyleringssubstansen kan mediere noen av de toksiske effektene av karmustin.

Karmustin passerer lett blod-hjernebarrieren på grunn av de lipofile egenskapene.

Pediatrik populasjon

Karmustin bør ikke brukes til barn og ungdom på grunn av høy risiko for lungetoksisitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Intravenøst administrert karmustin nedbrytes raskt, og intaktiv substans er ikke detekterbar etter 15 minutter. Grunnet god lipidløselighet og fravær av ionisering ved fysiologisk pH passerer karmustin lett blod-hjernebarrieren. Nivået av radioaktivitet i cerebrospinalvæske er minst 50 % høyere enn det som måles samtidig i plasma.

Kinetikken til karmustin hos mennesker kjennetegnes ved en tokammermodell. Etter intravenøs infusjon over 1 time faller plasmanivået av karmustin bifasisk. α -halveringstiden er 1–4 minutter, og β -halveringstiden er 18–69 minutter.

Biotransformasjon

Det antas at karmustins metabolitter har antineoplastisk og toksisk aktivitet.

Eliminasjon

Omtrent 60–70 % av en total dose utskilles i urin innen 96 timer og ca. 10 % som respiratorisk CO₂. De resterende 20–30 % er ikke redegjort for.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karmustin var embryotoksisk og teratogent hos rotte og embryotoksisk hos kanin ved dosenivåer tilsvarende human dose. Karmustin påvirket fertilitet hos hannrotte ved doser litt høyere enn human dose. Ved klinisk relevante dosenivåer var karmustin karsinogent hos rotte og mus med en markant økning i insidensen av svulster.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Ingen hjelpestoffer

Væske

Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Den intravenøse oppløsningen er ustabil i polyvinylklorid (PVC)-beholdere. Karmustinoppløsningen kan bare administreres fra glassflasker eller polypropylenbeholder ved hjelp av PVC-frie infusjonssett.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter rekonstituering og fortynning

Fra et mikrobiologisk perspektiv skal den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart.

Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold

Den rekonstituerte oppløsningen ytterligere fortynnet med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i glass- eller polypropylenbeholdere, er fysisk og kjemisk stabil i 4 timer ved 15–25 °C så lenge den er beskyttet mot lys. Disse oppløsningene er også stabile i 24 timer i kjøleskap (2–8 °C) og i ytterligere 3 timer ved 15–25 °C, så lenge de er beskyttet mot lys.

Oppløsningen må beskyttes mot lys til administrasjonen er avsluttet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og videre fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver

Hetteglass av brunt type I-glass (30 ml) med en mørkegrå brombutylgummipropp og forseglet med en polypropylenhette.

Væske

Hetteglass av klart type I-glass (5 ml) med en grå brombutylgummipropp og forseglet med en polypropylenhette.

En pakning inneholder ett hetteglass med 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og ett hetteglass med 3 ml væske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel og er ikke tiltenkt bruk som flerdosehetteglass. Rekonstituering og videre fortynning skal foretas ved aseptiske betingelser.

Oppbevaringen av karmustin ved 27 °C eller høyere temperatur kan føre til smelting av stoffet, siden karmustin har et lavt smeltepunkt (ca. 30,5–32,0 °C). En indikasjon på nedbrytning er forekomst av en oljeaktig film på bunnen av hetteglasset, synlig når hetteglasset holdes opp i lyset. Dette legemidlet skal ikke brukes lenger. Det kan fysisk forekomme skarpe flak i det uåpnede hetteglasset og enda en fast masse uten nedbryting av karmustin.

Rekonstituering og fortynning for hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, bør klargjøres på følgende måte

Løs opp karmustin (100 mg pulver) med 3 ml av den medfølgende sterile nedkjølte etanoloppløsningsvæsken i den primære emballasjen (brunt hetteglass). Karmustin skal løses opp fullstendig i etanol før tilsetning av sterilt vann til injeksjonsvæsker. Det kan ta opp til 2 minutter å løse opp pulveret. Tilsett deretter aseptisk 27 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til alkoholoppløsningen. Oppløsningen på 30 ml skal blandes godt.

Hver ml av den rekonstituerte oppløsningen vil inneholde 3,3 mg karmustin i 10 % etanol, og ha en pH på 4,0 til 6,8.

Rekonstituering som anbefalt gir en gulaktig oppløsning.

30 ml rekonstituert oppløsning skal umiddelbart fortynnes ved tilsetning av 30 ml rekonsituert oppløsning til enten 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller 500 ml glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. 530 ml fortynnet oppløsning (dvs. Bruksklar oppløsning) skal blandes i minst 10 sekunder før administrering. Administrasjon av infusjonen ska foretas med et PVC-fritt PE-infusjonssett.

Den bruksklare oppløsningen bør administreres over 1–2 timer, beskyttet mot lys. Administrasjonen skal fullføres innen 3 timer etter rekonstituering/fortynning av legemidlet.

Infusjon av karmustin på under 1 time kan gi intense smerter og svie på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2).

Retningslinjer vedrørende sikker håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler skal følges.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 18-12255

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2019

10. OPPDATERINGSDATO

10.09.2021