

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmustine Waymade 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 liuotinpullo 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: kylmäkuivattuina vaaleankeltaisina hiutaleina tai kiinteänä massana.

Liuotin: väritön kirkas neste.

Käyttövalmiiden infuusioliuosten pH-arvo: 4,0–6,8.

### 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
- autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävä valmisteluhoito pahanlaatuisissa verisairauksissa (Hodgkinin tauti / non-Hodgkinin lymfooma).
- Multipple myelooma – yhdessä glukokortikoidin (esim. prednisoni) kanssa.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Carmustine Waymadeta saaantaa vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus:

#### Aloitusannokset

Kun Carmustine Waymadeta käytetään yksinään, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomilla potilailla on 150–200 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 6 viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusiioihin, esim. 75–100 mg/m<sup>2</sup> kahtena peräkkäisenä päivänä.

Kun Carmustine Waymadeta käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai potilailla, joiden luuydinvarasto on ehtynyt, annosta on syytä muuttaa potilaan hematologisen profiilin

mukaan alla esitetyllä tavalla.

#### Valvonta ja peräkkäiset annokset

Carmustine Waymade -hoitojaksoa ei saa toistaa ennen kuin verisolujen arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (verihiutaleet yli 100 000/mm<sup>3</sup>, leukosyytit yli 4 000/mm<sup>3</sup>). Tämä kestää tavallisesti kuusi viikkoa. Verisolujen määrää on seurattava usein, eikä hoitojaksoa saa viivästyneen hematologisen toksisuuden vuoksi 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 hematologisen vasteen perusteella. Seuraavaa aikataulua suositellaan ohjeena annostelun muuttamiseen:

| <i>Nadiiri edellisen annoksen jälkeen</i> |                                     | <i>Annettavan annoksen prosenttiosuus edellisestä annoksesta</i> |
|---|-------------------------------------|--|
| <i>Leukosyytit/mm<sup>3</sup></i>         | <i>Verihiutaleet/mm<sup>3</sup></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 (leukosyyttejä on esim. > 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/m<sup>2</sup> yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen HPCT:tä.

#### Erityispotilasryhmät:

##### Pediatriiset potilaat

Karmustiini on vasta-aiheinen lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla (ks. kohta 4.3).

##### Äkkäät 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 iäkkäimmillä 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 Waymade -annosta on pienennettävä, jos glomerulusten suodatusnopeus hidastuu.

##### Antotapa

Carmustine Waymade on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi valmistamisen ja lisälaimennuksen jälkeen.

Kun lääke saatetaan käyttövalmiiksi sekoittamalla kuiva-aine myyntipakkaukseen sisältyvään liuottimeen, liuos tulee valmistaa lisäämällä 27 ml injektioihin käytettävää vettä. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee laimentaa edelleen 500 ml:lla 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta tai 50 mg/ml:n (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 saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

#### 4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- 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/m<sup>2</sup> 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. Eriyksen riskialttiina ovat potilaat, joiden ennustetun vitaalikapasiteetin (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (DLCO) lähtötaso on alle 70 %.

Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoitoon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoitoon 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/m<sup>2</sup>) on osoitettu suurentavan keuhkotoksisuuden ilmaantumisen riskiä 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).

Luuydintoksisuus on karmustiinin yleinen ja vakava toksinen haittavaikutus. Täydellistä verenkuvaa on seurattava usein vähintään kuuden viikon ajan annoksen antamisesta. Jos verihiutaleiden, 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 Waymade -annoksia ei saa antaa tiheämmin kuin kuuden viikon välein. Karmustiinin luuydintoksisuus 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.

200 mg/m<sup>2</sup> annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialistuksen 109.7 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 18.3 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 6 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 Waymadeta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi sen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö karmustiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasynntyisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Carmustine Waymade on vasta-aiheinen imetyksen aikana. Hoidon aikana ei saa imettää ja imetyksen saa aloittaa vasta seitsemän päivän kuluttua hoidon päättymisestä (katso kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

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

## **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Carmustine Waymade -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 haittavaikutukset, joita esiintyi hoidon aikana mutta joilla ei välttämättä ole syy-yhteyttä lääkkeeseen. Koska kliiniset tutkimukset suoritetaan erityisissä olosuhteissa, havaittujen haittavaikutusten yleisyys ei ehkä vastaa kliinisessä käytännössä 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 lumelääkekontrolloituja tutkimuksia on saatavilla, haittavaikutukset sisällytetään, jos ilmaantuvuus on hoitoryhmässä  $\geq 5\%$  korkeampi.

### Taulukko haittavaikutuksista

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

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),
- yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ );
- melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ),
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ),
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

| <b>MedDRAn elinjärjestelmä</b>  | <b>Yleisyys</b> | <b>Haittavaikutukset</b>   |
|---|-----------------|--|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | Yleinen         | Akuutti leukemia, luuytimen dysplasia – pitkäaikaisen käytön jälkeen.  |
| Veri ja imukudos  | Hyvin yleinen   | Myelosuppressio  |
|   | Yleinen         | Anemia   |
| Hermosto  | Hyvin yleinen   | Ataksia, huimaus, päänsärky  |
|   | Yleinen         | Enkefalopatia (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus)   |
|   | Tuntematon      | Lihaskipu, epileptinen sarjakohtaus, epileptinen kohtaus, suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus  |
| Silmät  | Hyvin yleinen   | Silmätoksisuus, ohimenevä silmien punoitus ja näön hämärtyminen verkkokalvon verenvuodon vuoksi  |
| Sydän   | Hyvin yleinen   | Hypotensio, joka johtuu liuoksen alkoholipitoisuudesta (suuriannoksinen hoito).  |
|   | Tuntematon      | Takykardia   |
| Verisuonisto  | Hyvin yleinen   | Laskimotulehdus  |
|   | Harvinainen     | Veno-okklusiivinen sairaus (suuriannoksinen hoito)   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina  | Hyvin yleinen   | Keuhkotoksisuus, interstitiaalinen fibroosi (pitkäaikainen hoito ja kumulatiivinen annos)*<br>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 (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus), osoituksena: bilirubiini, palautuva nousu alkalinen fosfataasi, palautuva nousu SGOT, palautuva nousu |
| Iho ja ihonalainen kudos  | Hyvin yleinen   | Paikallinen ihottuma paranee yhdistelmävalmisteen pitoisuutta vähentämällä, hyperpigmentaatio, ohimenevä, tahattomassa ihokosketuksessa  |

|                               |             |  |
|-------------------------------|-------------|--|
|                               | Yleinen     | Hiustenlähtö, punoitus (liuksen alkoholisisällön vuoksi; lisääntyy antamisenkestäessä < 1–2 h), pistoskohdan reaktio |
|                               | Tuntematon  | Ekstravasaation vaara: rakkuloita aiheuttava   |
| Munuaiset ja virtsatiet       | Harvinainen | Munuaistoksisuus   |
| Sukupuolielimet ja rinnat     | Harvinainen | Gynekomastia   |
|                               | Tuntematon  | Hedelmättömyys, teratogeneesi  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Tuntematon  | Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet (hypokalemia, hypomagneemia 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:

##### Myelosuppressio

Myelosuppressio on hyvin yleinen ja alkaa 7–14 päivää lääkkeen annosta ja paranee 42–56 päivässä annosta. Myelosuppressio liittyy annokseen ja kumulatiiviseen annokseen ja on usein kaksifaasinen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina.

Keuhkofibroosi (kuolemaan johtava), keuhkoinfiltraatio.

Keuhkotoksisuutta on havaittu jopa 30 prosentilla potilaista. Tapauksissa, joissa keuhkotoksisuus on alkanut varhain (3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta), esiintyi keuhkoinfiltraatioita ja/tai keuhkofibroosia, ja joissakin tapauksissa ne johtivat kuolemaan. Potilaiden ikä vaihteli 22 kuukauden ja 72 vuoden välillä. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaudet, jo olemassa olevat röntgenpoikkeavuudet, peräkkäiset tai samanaikaiset rintakehän säteilytykset sekä yhdistäminen muihin sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita. Haittavaikutusten esiintyminen liittyy todennäköisesti annokseen; 1200–1500 mg/m<sup>2</sup>:n kumulatiiviset annokset on yhdistetty kasvaneeseen keuhkofibroosin todennäköisyyteen. Hoidon aikana keuhkotoiminnan testejä (FVC, DLCO) on tehtävä säännöllisesti. Potilaat, joiden odotetun vitaalikapasiteetin tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin lähtötilanne on < 70 % näissä testeissä, ovat erityisen riskialttiita.

Potilailla, jotka ovat saaneet karmustiinia lapsuudessaan tai nuoruudessaan, on kuvattu erittäin viivästyneen keuhkofibroosin puhkeamisen tapauksia (jopa 17 vuotta hoidon jälkeen). Pitkäaikaisessa tarkkailussa olleista 17 potilaasta, jotka selvisivät aivosyövästä lapsuudessa, 8 menehtyi keuhkofibroosiin. Kaksi näistä kahdeksasta kuolemantapauksesta tapahtui ensimmäisten kolmen vuoden sisällä hoidon aloittamisesta ja kuusi 8–13 vuotta hoidon jälkeen. Hoidon aikana kuolleiden potilaiden iän mediaani oli 2,5 vuotta (1–12-vuotiaita), 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 mitään vaikutusta kuolemaan.

Kaikilla seurantaan osallistuneilla eloonjääneillä diagnosoitiin keuhkofibroosi. Karmustiinin käyttö lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Keuhkotoksisuutta esiintyi myös markkinoilletulon jälkeisessä vaiheessa keuhkotulehduksena ja interstitiaalisenä keuhkosairautena. Keuhkotulehdusta on havaittu yli 450 mg/m<sup>2</sup> annoksilla ja interstitiaalista keuhkosairautta pitkäaikaishoidossa ja kumulatiivisilla yli 1 400 mg/m<sup>2</sup> annoksilla.

#### Emetogeenisuus

Emetogeeninen potentiaali on korkea yli 250 mg/m<sup>2</sup> annoksilla ja kohtalainen tai korkea yli 250 mg/m<sup>2</sup> annoksilla tai tätä pienemmillä annoksilla. Pahoinvointi ja oksentelu ovat vakavia ja alkavat 2-4 tunnin kuluttua annosta ja kestävät 4–6 tuntia.

#### Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on harvinaista, mutta sitä esiintyy alle 1 000 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivisilla annoksilla.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista myös suoraan [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

### **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. P FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Karmustiini on solusyklihaiheinen 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 lysiinitähteitä, mikä aiheuttaa palautumatonta entsyymien inaktivointia 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 alkyloimaan ja karbamyloimaan. Alkyloivien väliaineiden uskotaan vastaavan karmustiinin syöpää ehkäisevästä vaikutuksesta. Mielenkiintoista on se, että karmustiinin karbamylointiin pystyvien väliaineiden roolista nitrosoureatien 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 Waymadeta ei saa käyttää lapsilla tai nuorilla sen suuren keuhkotoksisuusrisikin vuoksi.

## **5.2. Farmakokinetiikka**

### 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-veriesteen läpi. Aivoselkäydinnesteen radioaktiivisuuden taso on vähintään 50 % korkeampi kuin samanaikaisesti plasmassa mitattu. Karmustiinin kinetiikalle ihmisissä on ominaista kaksikammioinen malli. Kun laskimonsisäistä infuusiota annetaan 1 tunnin ajan, karmustiini-plasmataso putoaa kaksivaiheisella tavalla. Puoliintumisaika  $\alpha$  on 1–4 minuuttia ja puoliintumisaika  $\beta$  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 CO<sub>2</sub>. 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**

#### Yhteensopivuus/yhteensopimattomuus säiliöiden kanssa

Liuos on epästabiili polyvinyylikloridissä ilioissä. Karmustiiniliuos voidaan antaa ainoastaan lasipullosta tai polypropeenissäiliöstä.

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

### **6.3. Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

#### Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Suosittelun mukaan käyttövalmiiksi saatettuna Carmustine Waymade säilyy 24 tunnin ajan kylmässä

säilytettynä (2 °C – 8 °C) lasisäiliössä ja valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee laimentaa edelleen 500 ml:lla 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 500 ml:lla 50 mg/ml:n (5 %) glukoosiliuosta lasi- tai polypropeenisäiliössä. Liuos tulee säilyttää huoneenlämmössä valolta suojattuna, ja se tulee käyttää 4 tunnin kuluessa. Nämä liuokset säilyvät myös 24 tunnin ajan kylmässä säilytettynä (2 °C – 8 °C) jonka lisäksi 6 tuntia huoneenlämmössä valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuos tulee käyttää välittömästi, ellei tuotteen avaamisessa, käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa ole käytetty menetelmää, joka ehkäisee mikrobikontaminaation riskin. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4. Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pitä kuiva-aine ja liuotinpullost ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

#### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

##### Kuiva-aine:

Tyypin I keltainen lasinen injektiopullo (30 ml), jossa on harmaa 20 mm bromobutyylikumitulppa ja joka on suljettu sinisellä mattapintaisella irti repäistävällä sinetillä.

##### Liuotin:

Tyypin I kirkas lasinen injektiopullo (5 ml), jossa on harmaa 13 mm klooributyylikumitulppa ja joka on suljettu sinisellä mattapintaisella irti repäistävällä sinetillä.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusiota varten, ja yhden injektiopullon, jossa on 3 ml liuotinta.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Kylmäkuivattu tuote ei sisällä säilöntäaineita ja soveltuu vain kertakäyttöön. Kuiva-aine voi olla kuivina hiutaleina tai kuivana kiinteänä massana. Valmisteen sulamisen seurauksena voi muodostua rasvainen kalvo. Tällaista valmistetta ei voi hyväksyä käyttöön yli 30 °C lämpötilapoikkeamien riskin vuoksi. Tällaista lääkevalmistetta ei saa käyttää. Jos et ole varma siitä, onko tuote säilynyt asianmukaisesti kylmänä, sinun täytyy tarkastaa jokainen tukkupakkauksen injektiopullo välittömästi. Tarkasta asia tutkimalla injektiopulloa kirkaassa valossa.

##### Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus infuusiota varten

Liuota 100 mg kylmäkuivattua karmustiini-jauhetta 3 ml:aan jäähdytettyä steriiliä vedetöntä etanoliliuotinta, joka sisältyy myyntipakkaukseen. Karmustiinin täytyy olla täysin liennut etanoliin ennen kuin steriili injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään. Lisää aseptisesti 27 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä alkoholiliuokseen. 30 ml:n kantaliuos täytyy sekoittaa perusteellisesti.

Kun käyttövalmiiksi saattaminen tehdään ohjeen mukaisesti, saadaan kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista liuosta. Tarkista käyttövalmiiksi saatetut injektiopullot kiteiden varalta ennen käyttöä. Jos kiteitä on näkyvissä, liuota ne uudelleen lämmittämällä injektiopullo huoneenlämpöiseksi ravistelemalla. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Carmustine Waymade säilyy 24 tunnin ajan lasisäiliössä kylmässä säilytettynä (2 °C – 8 °C) ja valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on laimennettava edelleen joko 500 millilitralla 9 mg/ml:n

natriumkloridiliuosta (0,9 %) tai 500 millilitra lla 50 mg/ml:n glukoosiliuosta (5 %). Näin saatua käyttövalmiiksi saatettua, laimennettua liuosta (ts. käyttövalmista liuosta) tulee sekoittaa vähintään 10 sekuntia ennen antoa. Käyttövalmis liuos tulee säilyttää huoneenlämmössä lasi- tai polypropeenisäiliössä valolta suojattuna, ja se tulee käyttää 4 tunnin kuluessa. Nämä liuokset säilyvät myös 24 tunnin ajan kylmässä säilytettynä (2 °C – 8 °C) jonka lisäksi 6 tuntia huoneenlämmössä valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos (ts. käyttövalmis liuos) annetaan laskimonsisäisenä tiputuksena 1–2 tunnin aikana. Infuusion antamiseen tulee käyttää polyeteenisia infuusiovälineitä tai säiliöitä, jotka eivät sisällä PVC:tä. Lääkevalmisteen antoon käytettävän säiliön on oltava valmistettu polypropeenista tai soveltuvasta lasista. Varmista, että käytettävät polypropeenisäiliöt eivät sisällä PVC:tä tai DEHP:tä. Karmustiinin sulamispiste on matala (30,5 °C – 32,0 °C). Lääkevalmisteen altistuminen tälle tai korkeammille lämpötiloille aiheuttaa lääkkeen nesteytymisen ja ilmenee rasvaisena kalvona injektiopullossa. Tämä on merkki pilaantumisesta ja tällaiset injektiopullot tulee hävittää.

Carmustine Waymade -infuusion antaminen lyhyemmässä ajassa saattaa aiheuttaa injektiokohdassa voimakasta kipua ja polttavaa tunnetta. Pistosaluetta on tarkkailtava tiputuksen aikana (katso kohta 4.2).

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Amsterdam,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

38295

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UIDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.04.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carmustine Waymade 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 1 ml lösning 3,3 mg karmustin.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje flaska lösningsmedel innehåller 3 ml anhydrous etanol (det motsvarar 2,37 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Lyofiliserade svagt gula flagor eller en koagulerad massa.

Vätska: färglös klar vätska.

pH av färdiga att använda lösningar för infusion är 4,0 till 6,8.

### 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 vid non-Hodgkins lymfom och Hodgkins sjukdom.
- som konditioneringsbehandling före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar (Hodgkins sjukdom/Non-Hodgkins lymfom).
- Multiple myeloma – i kombination med glukokortikoider, som t.ex. Prednison.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering:

##### Initiala doser

Den rekommenderade dosen Carmustine Waymade som monoterapi för tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en enstaka dos eller uppdelat i dagliga infusioner på 75–100 mg/m<sup>2</sup> två dagar i följd.

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

#### Övervakning och efterföljande doser

Behandling med Carmustine Waymade ska inte upprepas förrän de cirkulerande blodkomponenterna har återgått till acceptabla nivåer (trombocyter över 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocyter över 4 000/mm<sup>3</sup>), vilket vanligtvis sker inom sex veckor. Blodvärdena ska övervakas med täta mellanrum och upprepad behandling ska inte ges före 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 yelosuppressiva läkemedel. Följande schema föreslås som vägledning för dosjusteringar:

| <i>Lägsta värde efter tidigare dos</i> |                                   | <i>Procent av tidigare dos som ska ges</i> |
|--|-----------------------------------|--|
| <i>Leukocyter/mm<sup>3</sup></i>       | <i>Trombocyter/mm<sup>3</sup></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 värdet med lägst procent av den tidigare dosen användas (t.ex. vid trombocyter < 25 000 ska maximalt 50 procent av den tidigare dosen ges).

Det finns inga tidsgränser för behandlingen 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/m<sup>2</sup> intravenöst.

#### Speciella 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 lägre ände, 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 iakttas vid valet av dos, och den glomerulära filtrationshastigheten ska övervakas och dosen sänkas i enlighet med denna.

##### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen med Carmustine Waymade sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är sänkt.

##### Administreringssätt

Carmustine Waymade är avsett för intravenös användning efter beredning och vidare spädning.

Genom att rekonstruera pulvret med medsänt lösningsmedel, måste en lösning framställas genom att tillsätta ytterligare 27 ml vatten för injektion. Den rekonstruerade vätskan är klar, färglös till en lätt gul lösning. Den rekonstruerade lösningen måste ytterligare utblandas med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0.9 %) lösning för injektering, eller Dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektering.

Den bruksfärdiga infusionslösningen ska därefter genast administreras genom intravenöst dropp under en till två timmar skyddat mot ljus. Infusionen ska pågå i minst en timme, annars uppstår 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 till de aktiva substanserna, eller till något annat av de hjälpämnen uppräknade in sektion 6.1.
- Svår benmärgsdepression.
- Svår nedsatt njurfunktion (i slutstadiet).
- Barn och ungdomar.
- Amning.

### 4.4. Varningar och försiktighet

Lungtoxicitet som kännetecknas av lunginfiltrat och/eller fibros har rapporterats, med en frekvens på upp till 30 procent. Detta kan inträffa inom 3 års behandling och verkar vara dosrelaterat, där kumulativa doser på 1 200–1 500 mg/m<sup>2</sup> är förknippade med ökad sannolikhet för lungfibros. Riskfaktorer innefattar rökning, närvaro 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 bröstorgan utföras tillsammans med täta lungfunktionstester under behandlingen. Patienter med en mindre än 70-procentig beräknad forcerad vitalkapacitet (FVC) eller koloxiddiffusionskapacitet (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/m<sup>2</sup>) 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 komorbiditeter och sämre sjukdomsstatus har en högre risk för biverkningar. Detta måste beaktas – i synnerhet för äldre patienter

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

Neutropenisk enterokolit kan uppstå som terapirelaterad biverkning vid behandling med

kemoterapeutiska medel.

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 allvarlig toxisk biverkning till karmustin. Fullständiga blodvärden bör övervakas med täta mellanrum under minst sex veckor efter en dos. Dosen ska justeras vid sänkt antal cirkulerande trombocyter, leukocyter eller erythrocyter, antingen som följd av tidigare kemoterapi eller annan orsak, se tabell 1, avsnitt 4.2. Lever-, njur- och lungfunktion ska kontrolleras och övervakas med täta mellanrum under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Upprepade doser med Carmustine Waymade 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 halsartären betraktas som experimentellt och har förknippats med okulär toxicitet.

En dos på 200 mg/mg<sup>2</sup> av detta läkemedel som administreras till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering på 109.7 mg/kg etanol, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande cirka 18.3 mg/100 ml. Jämförelsevis är BAC cirka 50 mg/100 ml för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl. Samtidig administration 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 6 timmar kan effekten av alkohol vara lägre.

#### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Fenytoin och dexametason

När antiepileptika används i kombination med kemoterapeutika ska en nedsatt effekt hos de antiepileptiska läkemedlen förväntas.

##### Cimetidine

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).

##### Melfalan

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 ges 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 råttor och kaniner och teratogent hos råttor vid doser som motsvarar dosen för människor (se

avsnitt 5.3). Om Carmustine Waymade används under graviditeten eller om patienten blir gravid medan hon tar (får) Carmustine Waymade ska patienten göras medveten om den möjliga faran för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om karmustin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Carmustine Waymade är kontra indikerat under amning. Amning får inte påbörjas under, eller upp till sju dagar efter behandling (se sektion 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 före behandling med karmustin.

### **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Carmustine Waymade 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 procent av patienterna i produktmonografin eller pivotala prövningar, och/eller ansågs vara kliniskt viktiga. När placebokontrollerade prövningar är tillgängliga tas biverkningar bara med om incidensen är  $\geq 5$  procent högre i behandlingsgruppen.

#### Tabulerad sammanfattning över biverkningar

I följande tabell förtecknas karmustins biverkningar enligt MedDRAs konvention om organsystem och frekvens i ordningsföljd av minskande svårighetsgrad:

- mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),
- vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),
- mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad:

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



|   |                     |  |
|---|---------------------|--|
|   | Vanliga             | Encefalopati (högdosterapi 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 (högdosterapi).   |
|   | Ingen känd frekvens | Takykardi  |
| Blodkärl                                | Mycket vanliga      | Flebit.  |
|   | Sällsynta           | Venocklusiv sjukdom (högdosterapi).  |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket vanliga      | Lungtoxicitet, interstitiell fibros (vid långvarig behandling och kumulativ dos)*<br>Pneumonit.  |
|   | Sällsynta           | Interstitiell fibros (vid lägre doser).  |
| Magtarmkanalen                          | Mycket vanliga      | Emetogen potential.<br>Illamående och kräkning – svåra   |
|   | Vanliga             | Anorexi, förstoppning, diarré, stomatit.   |
| Lever och gallvägar                     | Vanliga             | Hepatotoxicitet, reversibel, fördröjd upp till 60 dagar efter administrering (högdosterapi och dosbegränsande), som visas genom: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubin, reversibel ökning</li> <li>- alkaliskt fosfatas, reversibel ökning</li> <li>- SGOT, reversibel ökning.</li> </ul> |
| Hud och subkutan vävnad                 | Mycket vanliga      | Dermatit vid utvärtes användning som förbättras efter sänkt koncentration av läkemedelsberedningen, hyperpigmentering, övergående, vid oavsiktlig hudkontakt.  |
|   | Vanliga             | Alopeci, rodnad (på grund av vätskans alkoholinnehåll; ökad vid administreringstider < 1–2 timmar), reaktion på injektionsstället.   |
|   | Ingen känd frekvens | Fara för extravasation: blåsbildande   |
| Njurar och urinvägar                    | Sällsynta           | Njurtoxicitet.   |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel      | Sällsynta           | Gynekomasti.   |
|   | Ingen känd frekvens | Infertilitet, teratogenes.   |
| Metabolism och nutrition                | Ingen känd frekvens | Elektrolytabnormaliteter (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 efter 7–14 behandlingsdagar med återhämtning efter 42–56 behandlingsdagar. Myelosuppressionen är relaterad till dos och kumulativ dos, och ofta bifasisk.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Lungfibros (med dödlig utgång), lunginfiltration.

Lungtoxicitet har observerats hos upp till 30 procent av patienterna. I fall med tidigt insättande lungtoxicitet (inom 3 år efter behandlingens början) 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/m<sup>2</sup> har förknippats med ökad sannolikhet för lungfibros. Under behandlingen bör regelbundna lungfunktionstester (FVC, DLCO) utföras. Patienter med ett utgångsvärde på < 70 procent av beräknad forcerad vitalkapacitet eller koloxiddiffusionskapacitet i dessa tester löper särskild risk.

Hos patienter som fick karmustin i barn- eller ungdomen har fall av extremt fördröjd lungfibros (upp till 17 år efter behandlingen) 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 årens behandling och 6 av dem inträffade 8–13 år efter behandlingen. Medianåldern för patienter som dog under behandling var 2,5 år (1–12 år), medan medianåldern för långsiktiga överlevare 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 överlevare som var tillgängliga för uppföljning fick diagnosen lungfibros.

Användning av karmustin hos barn och ungdomar < 18 år är kontraindicerat, se avsnitt 4.3.

Lungtoxicitet uppträdde även efter godkännandet för försäljning i form av pneumonit och interstitiell lungsjukdom. Pneumonit ses för doser > 450 mg/m<sup>2</sup> och interstitiell lungsjukdom ses vid långvarig behandling och kumulativ dos > 1 400 mg/m<sup>2</sup>.

##### Emetogen potential

Den emetogena potentialen är hög vid doser > 250 mg/m<sup>2</sup> och hög till måttlig vid doser ≤ 250 mg/m<sup>2</sup>. Fallen av illamående och kräkning 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/m<sup>2</sup>.

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 via det Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala,

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## 4.9. Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medicin, alkyliserande medel, nitrosurea, ATC-kod: L01AD01

#### Verkningsmekanism

Karmustin är ett cellcykelfas icke-specifikt antineoplastiskt medel av nitrosureatyp, som utövar tumörcytotoxisk verkan via multipla mekanismer. Som alkyliserande medel kan det alkylera reaktiva platser på nukleoproteiner, och stör på så sätt DNA- och RNA-syntesen och DNA-reparationsmekanismen. Det kan bilda interstrand-korsbindningar i DNA, som förhindrar replikation och transkription av DNA. Dessutom är karmustin känt för att karbamylera lysinrester på proteiner, med irreversibel inaktivering av enzymer som följd, däribland av glutationreduktas. Karmustins karbamyliserande aktivitet anses vara allmänt mindre signifikant än den alkyliserande aktiviteten i dess verkan på tumörer, men karbamylering 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 nitrosurea är instabila i vattenlösningar och bryts spontant ner till reaktiva intermediärer som har förmågan till alkylering och karbamylering. De alkyliserande intermediärerna tros stå bakom karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamyliserande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamyliserande aktivitet rapporterades å ena sidan bidra till deras moderssubstans cytotoxiska egenskaper genom hämning av enzymerna för DNA-reparation. Å andra sidan har det spekulerats om att den karbamyliserande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

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

#### Pediatrisk population

Carmustine Waymade ska inte ges till barn och ungdomar på grund av hög 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 procent 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  $\alpha$  är 1–4 minuter och halveringstiden  $\beta$  är 18–69 minuter.

#### Metabolism

Karmustins metaboliter tros stå bakom dess antineoplastiska och toxiska aktivitet.

### Eliminering

Cirka 60–70 procent av en total dos utsöndras i urinen inom 96 timmar och omkring 10 procent som CO<sub>2</sub> 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 hanrättors fertilitet vid doser som var högre än dosen för människor. 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**

#### Kompatibilitet/ Inkompatibilitet med behållare

Den intravenösa lösningen är instabil i behållare av polyvinylklorid. Karmustin lösningen kan endast administreras från glasflaskor eller polypropylenbehållare.

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

### **6.3. Hållbarhet**

#### Öppnad injektionsflaska

3 år.

#### Efter beredning och spädning

Efter rekonstitution enligt rekommendationerna, är Carmustine Waymade stabilt 24 timmar under nedkyllning (2° C - 8° C) i en glasbehållare skyddad från ljus.

Den rekonstruerade lösningen är ytterligare upplöst med antingen 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning, eller 500 ml glukos 50 mg/ml (5 %) lösning i behållare av glas eller polypropylen. Den bör förvaras i rumstemperatur, skyddad från ljus och använd inom 4 timmar. Dessa lösningar är också stabila under 24 timmar under nerkyllning (2°C – 8°C) och ytterligare 6 timmar vid rumstemperatur och skyddade från ljus.

Ur mikrobiologisk synpunkt, såvida inte metoden för öppnande/rekonstruering/utspädning utesluter risken för mikrobiologisk kontamination, bör produkten användas omedelbart. Om inte använd omedelbart, står förvaringstiden och dess förutsättningar under användarens ansvar.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Förvara flaskorna med pulvret och lösningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och vidare spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

#### Pulver:

Typ I gul glasflaska (30 ml) med ett grått 20 mm gummilock av bromobutyl förseglat med en matt blå

avrivbar toppförsegling.

#### Vätska:

Typ I klar glasflaska (5 ml) med ett grått 13 mm gummilock av klorobutyl förseglat med en matt blå avrivbar toppförsegling.

En förpackning innehåller en glasflaska med 100 mg pulver för koncentrat för infusion och en glasflaska med 3 ml lösningsmedel.

### **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.

Den frystorkad produkten innehåller inget konserveringsmedel och är endast lämplig för engångsbruk. Lyofilisat kan bestå av antingen torra flagor eller en torr koagulerad massa. Närvaron av en oljig film kan vara ett tecken på att läkemedlet smälter. Om så sker kan produkten inte längre accepteras på grund av risken för temperaturavvikelser till över 30 °C. Detta läkemedel ska inte längre användas. Om du inte är säker på om produkten är tillräckligt nerkyld ska du genast granska varje enskild injektionsflaska i kartongen. Håll upp injektionsflaskan i starkt ljus för kontroll.

#### Rekonstruerad och utspädd för infusion

Lös upp 100 mg lyofiliserat karmustin pulver med 3 ml av den medsända sterila anhydrösa kylat etanol-lösningen som finns med i kartongen. Karmustin måste vara helt upplöst i etanol före tillsättningen av sterilt vatten för injektionsvätskor. Tillsätt därefter 27 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till alkohollösningen. 30 ml-stamlösningen måste blandas nog. Rekonstruerad, enligt rekommendationen, resulterar i en klar, färglös till lätt gulaktig lösning.

Kontrollera de rekonstruerade glasflaskorna efter kristallformationer före bruk. Om kristaller kan ses, måste de upplösas genom att värma glasröret till rumstemperatur och genom agitation. Efter rekonstruering, är Carmustine Waymade stabil för 24 timmar under nedkyllning (2°C – 8°C), lagrad i en glasbehållare och skyddat från ljus.

Den rekonstruerade lösningen måste ytterligare spädas ut med antingen 500 ml natriumklorid lösning 9 mg/ml (0,9%) eller 500 ml glukos 50 mg/ml (5%) lösning. Den rekonstruerade och utspädda lösningen (d.v.s. färdig-att-använda lösningen) bör blandas under minst 10 sekunder innan administrering. Den färdig-att-använda lösningen bör lagras i rumstemperatur i en glas eller polypropylenbehållare, skyddad från ljus och användas inom 4 timmar. Dessa lösningar är också stabila under 24 timmar när kylda till (2°C – 8°C) och ytterligare 6 timmar vid rumstemperatur och skyddade från ljus.

Den rekonstruerade och utspädda lösningen (d.v.s. den färdig-att-använda lösningen) måste ges intravenöst och bör administreras genom intravenöst drop under en period av en till två timmar. Administreringen av infusionen bör ske med en PE infusions-set eller behållare (PVC-fri). Under administreringen av den medicinska produkten, ska behållare endast vara av lämpligt glas eller av polypropylen. Se till att polypropylenbehållare som används är fri av PVC och DEHP. Karmustin har en låg smältpunkt (30,5°C – 32,0°C). Att utsätta denna läkemedel för dessa temperaturer, eller högre, kommer läkemedel att kondenseras och ses som en oljefilm på glasbehållaren. Detta är ett tecken på upplösning och hela glasbehållaren måste kastas.

Infusion av Carmustine Waymade under kortare perioder kan förorsaka intens brännande smärta vid injektionsplatsen. Det injektionsställe bör övervakas under administreringen (se sektion 4.2).

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Amsterdam,  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38295

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.04.2022