

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmustine Macure 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 (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 pienenä määränä kuivia hiutaleita tai kuivana kiinteänä massana.

Liuotin: kirkas, väritön neste

Käyttövalmiiksi laimennettujen infuusioliuosten pH ja osmolaarisuus ovat seuraavat: pH: 4,0–6,8 fysiologisella suolaliuoksella tai 5-prosenttisellä glukosiliuoksella laimennettuna

Osmolaarisuus: 359–382 mOsmol/l (laimennettuna 50 mg/ml [5 %] glukosii-injektio-liuoksella) ja 370–393 mOsmol/l (laimennettuna 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektio-liuoksella)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karmustiini on tarkoitettu palliatiiviseksi hoidoksi yksin tai vakiintuneena yhdistelmähoitona muiden hyväksytyjen kemoterapeuttisten aineiden kanssa seuraavissa sairauksissa:

- Aivokasvaimet – glioblastooma, medulloblastooma, astrozytooma ja aivometastaasit.
- Multipeli myelooma – yhdessä glukokortikoidin (esim. prednisoni) kanssa.
- Hodgkinin tauti – toissijaisena hoitona yhdessä muiden hyväksytyjen lääkkeiden kanssa potilaille, joiden tauti uusii ensisijaisen hoidon aikana tai jotka eivät reagoi ensisijaiseen hoitoon.
- Non-Hodgkin-lymfoomat – toissijaisena hoitona yhdessä muiden hyväksytyjen lääkkeiden kanssa potilaille, joiden tauti uusii ensisijaisen hoidon aikana tai jotka eivät reagoi ensisijaiseen hoitoon.
- Maha-suolikanavan kasvaimet.
- Melanooma, käytettynä yhdessä muiden antineoplastisten lääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aloitusannokset

Kun Carmustine-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-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-hoitojaksoa 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 hoitojaksoa 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).

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen valitsemisessa ikääntyneelle henkilölle on oltava varovainen. Yleensä on syytä aloittaa pienistä annoksista, sillä maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentyminen yleistyy ikääntymisen myötä ja huomioon on otettava myös yhtäaikaiset sairaudet sekä mahdollinen muu lääkehoito.

Koska iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on muita todennäköisemmin heikentynyt, annosten määrittämisessä on oltava huolellinen. Munuaisten toimintaa on seurattava ja annosta tarvittaessa pienennettävä sen mukaisesti.

Pediatriiset potilaat

Karmustiini on vasta-aiheinen lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla (ks. kohta 4.3) suuren keuhkotoksisuusriskin takia (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Carmustine-valmisteen annostusta on pienennettävä, jos glomerulussuodatusnopeus hidastuu.

Antotapa

Laskimonsisäinen käyttö käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Mukana olevalla steriilillä liuottimella (3 ml injektiopullo) käyttövalmiiksi saatettu sekä injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä (27 ml) laimennettu kantaliuos on kellertävä. Kantaliuos on vielä laimennettava 500 ml:lla natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml [0,9 %]) tai 500 ml:lla 5-prosenttista glukoosi-injektio-liuosta. Näin saatu käyttövalmis infuusioliuos annetaan heti laskimonsisäisenä tiputuksena 1–2 tunnin aikana valolta suojattuna. Infuusion tulee kestää vähintään tunti pistosalueen kivun ja polttelun välttämiseksi. 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 nitrosoureoille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- Vakava luuydinloma eli myelosuppressio.
- Vakava (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoiminta.
- Lapset ja nuoret.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Keuhkotoksisuutta, jolle ovat tunnusomaisia keuhkoinfiltraatit ja/tai -fibroosi, on ilmoitettu esiintyvän jopa 30 prosentin esiintymistiheydellä. Tätä voi esiintyä 3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta, ja se näyttää liittyvän annoksiin siten, että 1200–1500 mg/m² kumulatiivisiin annoksiin liittyy keuhkofibroosin todennäköisyyden kasvu. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaus, jo olemassa olevat röntgenpoikkeavuudet, seuraava tai samanaikainen rintakehän säteilytys sekä yhteys muihin keuhkovaurioita aiheuttaviin aineisiin. Ennen hoitoa on tehtävä keuhkofunktio tutkimukset ja röntgenkuvattava rintakehä. Hoidon aikana on tehtävä toistuvia keuhkofunktio testejä. Erityisen riskialttiita ovat potilaat, joiden ennustetun vitaalikapasiteetin (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (DLCO) lähtötaso on alle 70 %.

Maksan ja munuaisten toiminta on myös tarkastettava ennen hoidon aloittamista, ja niitä on tarkkailtava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Karmustiini on karsinogeeninen rotilla ja hiirillä annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin ihmisille kehon pinta-alan perusteella määritetyt suositellut annokset.

Luuydintoksisuus

Viipeellä kehittyvä ja kumulatiivinen luuydintoksisuus on yleinen ja vakava Carmustine-valmisteen 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 takia, annosta on mukautettava; katso taulukko 1 kohdassa 4.2. Tämän lisäksi maksan, munuaisten ja keuhkojen toimintaa on tutkittava ja seurattava säännöllisesti karmustiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Toistuvia Carmustine-annoksia ei saa antaa tiheämmin kuin

kuuden viikon välein.

Karmustiinin luuydintoksisuus on kumulatiivista, minkä vuoksi annoksen mukauttamista on harkittava edellisten annosten verenkuvan nadiirin perusteella (ks. kohta 4.2).

Alkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,57 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia) eli enintään 7,68 g annosta kohti. Tämä vastaa 11,32 ml olutta tai 4,72 ml viiniä annosta kohti.

Nämä määrät ovat peräisin lasketusta esimerkistä, jossa 320 mg karmustiinia (200 mg/m² / 1,6 m²) on liuotettu 9,6 ml:aan (steriiliä vedetöntä etanolia) ja 1 696 ml tilavuuteen (ks. kohta 6.6).

Haitallista alkoholismia sairastaville potilaille. Otettava huomioon suuririskisiin ryhmiin kuuluvien potilaiden kohdalla (esimerkiksi maksasairautta tai epilepsiaa sairastavat potilaat).

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia sekä heikentää kykyä ajaa ja käyttää koneita.

Parenteraalinen anto

Intra-arteriaalista yhteensopivuutta ei ole testattu. Lääkkeen antaminen vahingossa valtimonsisäisesti aiheuttaisi luultavasti vakavia kudolvaurioita.

Carmustine-valmisteen kokeelliseen antoon suorana injektiona kaulavaltimoon on liittynyt silmiin kohdistuva toksisuus.

Karmustiinin antamisen aikana saattaa esiintyä antokohdan reaktioita (ks. kohta 4.8). Ekstravasaation mahdollisuuden takia infuusiokohtaa suositellaan tarkkailemaan huolellisesti mahdollisen infiltraation varalta antamisen aikana. Ekstravasaation hoitamiseen ei toistaiseksi tunneta mitään erityistä menetelmää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fenytoiini ja deksametasoni

On otettava huomioon, että kemoterapialääkeisiin yhdistettynä epilepsialääkkeiden vaikutuksen voidaan odottaa heikkenevän.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen käyttö johtaa karmustiinin viivästyneeseen merkittävään epäiltyyn toksisen vaikutuksen lisääntymiseen (karmustiinin metabolian estymisen vuoksi) tai lisääntyneeseen myelotoksisuuteen (esim. leukopenia ja neutropenia).

Digoksiini

Digoksiinin samanaikainen käyttö johtaa digoksiinin vaikutuksen viivästyneeseen kohtalaiseen epäiltyyn vähenemiseen (digoksiinin vähentyneen imeytymisen takia).

Melfalaani

Melfalaanin samanaikaisesta käytöstä aiheutuu suurentunut keuhkotoksisuuden riski.

Odotettavissa on trombopeniaa ja leukopeniaa, jos lääke yhdistetään muihin myelosuppressiivisiin lääkkeisiin (esim. metotreksaatti, syklofosfamidi, prokarbatsiini, kloorimetriini (typpisinappi), fluorourasiili, vinblastiini, aktinomysiini (daktinomysiini)) tai jos potilaan luuydinvarasto on ehtynyt itse sairauden tai aikaisemmin annetun hoidon takia.

Käyttöön muiden alkyloivien aineiden (esim. kloorimetini ja syklofosfamidi) kanssa liittyy ristiresistenssin mahdollisuus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä välttääkseen tulemasta raskaaksi tällä lääkkeellä annetun hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miespotilaita on neuvottava käyttämään riittävän tehokasta ehkäisyä karmustiinihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus

Karmustiinia ei pidä antaa raskaana oleville potilaille.

Käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, ja siksi hyötyä on punnittava huolellisesti suhteessa toksisuusriskiin. Karmustiini on embryotoksinen rotilla ja kaneilla sekä teratogeeninen rotilla, kun sitä annetaan ihmisen annoksia vastaavina annoksina. Jos karmustiinia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi karmustiinin käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karmustiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin / vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Carmustine Macure on vasta-aiheinen imetyksen aikana ja imetyksen saa aloittaa vasta seitsemän päivän kuluttua hoidon päättymisestä (ks. 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 koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

On kuitenkin otettava huomioon, että näiden lääkevalmisteiden sisältämä alkoholimäärä voi 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.

Suuri annos tarkoittaa yli 200 mg/m².

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 esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Kliinisesti tärkeät haittavaikutukset on kursivoitu.</i>		
Infektiot	tuntematon	Opportunistiset infektiot (myös kuolemaan johtavat)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	yleinen	Akuutit leukemiat, luuytimen dysplasiat pitkäaikaisen käytön jälkeen
Veri ja imukudos	yleinen	Anemia
	hyvin yleinen	<i>Luuydinlama</i>
Immuunijärjestelmä	tuntematon	Allerginen reaktio
Hermosto	hyvin yleinen	Ataksia, huimaus, päänsärky
	yleinen	Enkefalopatia (suuriannoksinen hoito, annosta rajoittava)
	tuntematon	Lihaskipu, epileptinen sarjakohtaus, epileptinen kohtaus, suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus
Silmät	hyvin yleinen	Silmätoksisuus, ohimenevä silmien punoitus ja näön hämärtyminen, verkkokalvon verenvuodot
	tuntematon	Neuroretiniitti
Sydämen häiriöt	hyvin yleinen	Laimentimen alkoholipitoisuudesta johtuva hypotensio (suuriannoshoito)
	tuntematon	Takykardia, rintakipu
Verisuonisto	hyvin yleinen	Laskimotulehdus, hypotensio
	harvinainen	Veno-okklusiivinen sairaus (suuriannoksinen hoito)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleinen	<i>Keuhkotoksisuus¹, interstitiaalinen fibroosi (pitkäaikainen hoito ja kumulatiivinen annos > 1 400 mg/m²) Keuhkotulehdus (annoksilla >450mg/m²)</i>
	harvinainen	<i>Interstitiaalinen fibroosi (pienemmillä annoksilla)</i>
Ruuansulatuselimistö	hyvin yleinen	<i>Voi aiheuttaa oksentelua</i>
	hyvin yleinen	<i>Pahoinvointi ja oksentelu, vakava</i>
	yleinen	Ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, suutulehdus
	tuntematon	Ruuansulatuskanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	yleinen	Hepatotoksisuus, palautuva, viipeellä jopa 60 päivää antamisen jälkeen (suuriannoksinen hoito, annosta rajoittava), osoituksena: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubiini, palautuva nousu - alkalinen fosfataasi, palautuva nousu - SGOT, palautuva nousu
Iho ja ihonalainen kudos	tuntematon	<i>ekstravasaation vaara: rakkuloita aiheuttava</i>

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
		Kliinisesti tärkeät haittavaikutukset on <i>kursivoitu</i> .
	hyvin yleinen	Paikallinen ihottuma paranee yhdistelmävalmisteen pitoisuutta pienentämällä, hyperpigmentaatio, ohimenevä, tahattomassa ihokosketuksessa
	yleinen	Hiustenlähtö, punoitus (laimentimen alkoholipitoisuuden takia; lisääntyy antamisen kestäessä alle 1–2 tuntia), pistoskohdan reaktio
Munuaiset ja virtsatiet	tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta, atsotemia, munuaisten tilavuuden pieneneminen
	harvinainen	<i>Munuaistoksisuus</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	harvinainen	Gynekomastia
	tuntematon	Hedelmättömyys, teratogeneesi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	Pistoskohdan polttelu

¹Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu, että keuhkotoksisuus voi ilmetä myös keuhkotulehduksena ja interstitiaalisena keuhkosairautena.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Luuydinlama

Luuydinlama eli myelosuppressio on hyvin yleinen. Se alkaa 7–14 päivää lääkkeen antamisesta ja paranee 42–56 päivässä antamisesta. Luuydinlama liittyy annokseen ja kumulatiiviseen annokseen ja on usein kaksivaiheinen. Trombosytopenia on yleensä korostuneempi kuin leukopenia, mutta molemmat ovat annosta rajoittavia haittavaikutuksia. Anemia on yleinen, mutta se ei ole yleensä niin korostunut.

Silmät

Nopea infuusio laskimoon voi aiheuttaa noin neljän tunnin mittaisen sidekalvon verenvuodon 2 tunnin sisällä.

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. Munuaisten muutoksia (munuaisten tilavuuden pieneneminen, etenevä atsotemia ja munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu suurilla kumulatiivisilla annoksilla sekä pitkään kestäneen hoidon jälkeen, jossa on käytetty karmustiinia ja siihen liittyviä nitrosoureoita. Myös pienempien kokonaisannosten yhteydessä on satunnaisesti havaittu munuaistoiminnan heikkenemistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen tavallisin oire on luuydinlama (myelosuppressio). Lisäksi voi esiintyä seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Maksakuolio, interstitiaalinen keuhkotulehdus, enkefalomyeliitti.

Erityistä vastalääkettä ei ole saatavana. Mitään luuydintä suojaavia aineita ei tunneta. Luuydinsiirrosta voi olla apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, alkyloivat lääkeaineet, nitrosoureat, ATC-koodi: L01AD01

Vaikutusmekanismi

Karmustiini (1,3-bis-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea) on solusykliivaiheinen epäspesifinen nitrosoureatyyppinen syöpälääke, joka vaikuttaa kasvaintoksisesti erilaisten mekanismien kautta. Alkyloivana aineena se voi alkyloida nukleoproteiinien reaktiivisia kohtia ja siten vaikuttaa DNA- ja RNA-synteesiin sekä DNA-korjaukseen. Se kykenee muodostamaan ristikytkeitä säikeitä DNA:han, mikä estää DNA:n replikaatiota ja transkriptiota. Lisäksi karmustiinin tiedetään karbamyloivan proteiinien lysiinitähteitä, mikä aiheuttaa palautumatonta entsyymien inaktivaatiota (mm. glutationireduktaasi). Karmustiinin kasvaimiin kohdistuvista vaikutuksista karbamyloivaa vaikutusta pidetään yleisesti vähemmän merkityksellisenä kuin alkyloivaa, mutta karbamylointi voi toimia DNA-korjauksen estäjänä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karmustiinin antineoplastiset ja toksiset vaikutukset saattavat johtua sen metaboliiteista. Karmustiini ja muut vastaavanlaiset nitrosoureat ovat epävakaita vesiliuoksissa ja hajoavat itsestään reaktiivisiksi välituotteiksi, jotka kykenevät alkylaatioon ja karbamylointiin. Alkyloivien välituotteiden uskotaan saavan aikaan karmustiinin kasvainten kasvua ehkäisevän vaikutuksen. Mielipiteet jakautuvat kuitenkin karbamylointiin kykenevien välituotteiden roolista nitrosoureoiden biologisten vaikutusten välittäjinä. Toisaalta niiden karbamylointivaikutuksen on raportoitu myötävaikuttavan emolääkkeiden sytotoksisuuteen ominaisuuksiin DNA-korjausentsyymien toimintaa estämällä. Toisaalta on spekuloitu, että karbamylointiin kykenevät välituotteet saattavat välittää joitakin karmustiinin toksisia vaikutuksia. Lipofiilisyytensä takia karmustiini läpäisee helposti veri-aivoesteen.

Pediatriset potilaat

Karmustiinia ei saa käyttää lapsille eikä nuorille suuren keuhkotoksisuusrisikin takia.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimoon annettu Carmustine-valmiste hajoaa nopeasti eikä hajoamatonta lääkettä havaita enää 15 minuutin jälkeen. Koska karmustiini on hyvin rasvaliukoinen ja ionisoitumaton fysiologisessa pH:ssa, se siirtyy hyvin tehokkaasti veri-aivoesteen läpi. Aivo-selkäydinnesteen radioaktiivisuus on vähintään 50 prosenttia suurempi kuin samanaikaisesti plasmassa mitattu.

Karmustiinin kinetiikalle ihmisissä on ominaista kaksikammioinen malli. Tunnin ajan annetun laskimonsisäisen infuusion jälkeen karmustiinin määrä plasmassa putoaa kaksivaiheisella tavalla. Puoliintumisaika α on 1–4 minuuttia ja puoliintumisaika β 18–69 minuuttia.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Noin 60–70 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan 96 tunnissa ja noin 10 % hengityskaasuna CO₂. Ei ole määritetty, mitä lopuille 20–30 prosentille tapahtuu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karmustiini on todettu embryotoksiseksi ja teratogeeniseksi rotilla sekä embryotoksiseksi kaneilla ihmisten annosta vastaavilla annoksilla. Karmustiini vaikutti urosrottien hedelmällisyyteen annoksilla, jotka olivat hieman ihmisen annosta suurempia. Kliinisesti merkitsevillä annoksilla karmustiini oli karsinogeeninen rotilla ja hiirillä, ja kasvainten ilmaantuvuus kasvoi selvästi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Ei apuaineita

Liuotin

Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Infuusioliuos on epästabiili polyvinyylikloridisäiliöissä (PVC-säiliöt). Karmustiiniliuos voidaan antaa ainoastaan lasipullosta tai polypropeenisäiliöstä PVC:tä sisältämättömällä infuusiolaitteistolla.

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 laimentamisen jälkeen

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna liuos tulee käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen / laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos, joka on lisäksi laimennettu 500 ml:lla natriumkloridi-injektio liuosta tai 5-prosenttista glukoosi-injektio liuosta ja jota säilytetään lasi- tai polypropeenisäiliössä, säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti vakaana neljä tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna. Nämä liuokset pysyvät myös vakaana 24 tunnin ajan kylmässä (2–8 °C) säilytettynä ja lisäksi kolme tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Liuos on suojattava valolta antamisen loppuun asti.

6.4 Säilytys

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

Pidä injektio pullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kuiva-aine

Tyyppi I ruskea lasinen injektio pullo (30 ml), jossa on tummanharmaa bromobutyylikumitulppa ja polypropeenisinetti.

Liutin

Tyyppin I kirkas lasinen injektiopullo (5 ml), jossa on harmaa bromobutyylimuuttoluola ja polypropeenisisinetti.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Lääkevalmiste ei sisällä säilöntäaineita eikä sitä ole tarkoitettu useita annoksia varten. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Karmustiinin säilyttäminen 27 °C tai korkeammassa lämpötilassa voi aiheuttaa aineen nesteytymisen, sillä karmustiinin sulamispiste on matala (noin 30,5–32,0 °C). Injektiopulloa kirkkaassa valossa tarkasteltaessa näkyvä rasvainen kalvo injektiopullon pohjalla on merkki pilaantumisesta. Tällaista 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

Liuita karmustiini (100 mg kuiva-ainetta) myyntipakkauksessa (ruskea lasinen injektiopullo) 3 millilitraan jäädytettyä steriiliä etanoliliuotinta (mukana myyntipakkauksessa). Karmustiini on oltava täysin liuenneet etanolin ennen steriilin injektioneiteisiin käytettävän veden lisäämistä. Kuiva-aineen liukeneminen voi kestää kaksi minuuttia. Lisää tämän jälkeen alkoholiliuokseen aseptisesti 27 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Tämä 30 ml:n kantaliuos on sekoitettava 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.

Kantaliuos (30 ml) laimennetaan välittömästi lisäämällä se joko 500 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml [0,9 %]) tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosi-injektioliuosta.

Käyttövalmiin liuoksen antamisen tulee kestää 1–2 tuntia.

Alle tunnissa annettu Carmustine-infuusio saattaa aiheuttaa injektio kohdassa voimakasta kipua ja polttelua (ks. kohta 4.2).

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36084

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18-07-2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg karmustin.

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje flaska med vätska innehåller 3 ml vattenfri etanol (vilket motsvarar 2,37 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Ljuskult pulver med små mängder torkade flagor eller en torr, hård massa. Vätska: Klar, färglös vätska.

pH och osmolaritet för bruksfärdiga lösningar:

pH: 4,0-6,8 oavsett om lösningen späts med fysiologisk saltlösning eller med 5% glukoslösning

Osmolaritet: 359 till 382 mOsmol/l (efter spädning med 5% [50 mg/ml] glukos injektionsvätska, lösning) respektive 370 till 393 mOsmol/l (efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvätska, lösning)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Karmustin är indikerat för palliativ behandling som monoterapi eller i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel mot följande:

- Hjärntumörer – glioblastom, medulloblastom, astrocytom och metastatiska hjärntumörer.
- Multipelt myelom – i kombination med glukokortikoider, till exempel prednison.
- Hodgkins sjukdom – som sekundär behandling i kombination med andra godkända läkemedel hos patienter som återfallit efter primärbehandling, eller som inte svarar på primär behandling.
- Non-Hodgkins lymfom – som sekundär behandling i kombination med andra godkända läkemedel hos patienter som återfallit efter primärbehandling, eller som inte svarar på primär behandling.
- Tumörer i magtarmkanalen
- Malignt melanom – användning i kombination med andra antineoplastiska medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Carmustine Macure får endast administreras av specialister med erfarenhet av kemoterapi och under lämplig medicinsk övervakning.

Dosering

Initiala doser

Den rekommenderade dosen av karmustin som monoterapi hos tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Dosen kan ges som en enstaka dos eller delas upp i dagliga infusioner, till exempel 75 till 100 mg/m² två dagar i följd.

När karmustin 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 karmustin 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. Blodvärdena ska övervakas med täta mellanrum och upprepad behandling ska inte ges före sex veckor på grund av fördröjd hematologisk toxicitet.

Doseringen efter den initiala dosen ska justeras i enlighet med patientens hematologiska svar på den föregående dosen, såväl vid monoterapi som vid kombinationsbehandling med andra myelosuppressiva läkemedel. Följande tabell innehåller riktlinjer för dosjusteringar:

Tabell 1

<i>Lägsta värde efter föregående 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 värdet med lägst procentandel av den tidigare dosen användas (till exempel: vid trombocyter <25 000 ska maximalt 50 procent av den tidigare dosen ges)

Speciella populationer

Äldre

Dosvalet för en äldre patient ska i allmänhet göras med försiktighet, och vanligtvis med början i den lägre delen av dosintervallet. Detta för att 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, och njurfunktionen ska övervakas och dosen sänkas i enlighet med detta.

Pediatrik population

Karmustin är kontraindicerat för barn och ungdomar <18 år (se avsnitt 4.3) på grund av den höga risken för lungtoxicitet (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen med karmustin sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är nedsatt.

Administreringssätt

Intravenös användning efter rekonstituering och ytterligare spädning.

Rekonstituering med det medföljande sterila lösningsmedlet (3 ml-flaska) och spädning med sterilt vatten för injektion (27 ml) ger en gulaktig stamlösning. Denna stamlösning måste spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller 500 ml 5% glukos injektionsvätska, lösning. 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 administreringsområdet. Infusionsstället bör övervakas under administreringen.

Anvisningar om rekonstituering 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 eller myelosuppression.
- 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 enfrekvens på upp till 30 procent. Detta kan inträffa inom 3 års behandling och förefaller vara dosrelaterat, där kumulativa doser på 1 200–1 500 mg/m² 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 ska lungfunktionsstudier och röntgen av bröstkorgen utföras, och täta lungfunktionstester ska göras under behandlingen. Patienter med mindre än 70 procent av den beräknade forcerade vitalkapaciteten (FVC) eller koloxiddiffusionskapaciteten (DLCO) vid behandlingsstart löper särskilt hög risk.

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

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

Benmärgstoxicitet

Fördröjd och ackumulerad benmärgstoxicitet är en vanlig och allvarlig toxisk biverkning till karmustin. Fullständiga blodvärden bör övervakas med täta mellanrum under minst sex veckor efter varje dos. Om antalet cirkulerande trombocyter, leukocyter eller erythrocyter minskar, antingen som följd av tidigare kemoterapi eller annan orsak, ska dosen justeras (se tabell 1, avsnitt 4.2). Dessutom ska lever-, njur- och lungfunktion kontrolleras och övervakas med täta mellanrum under behandlingen med karmustin (se avsnitt 4.8). Upprepade doser av karmustin ska inte ges oftare än var sjätte vecka.

Benmärgstoxiciteten för karmustin är kumulativ, och därför måste dosjustering övervägas utifrån det lägsta blodvärdet från tidigare doser (se avsnitt 4.2).

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

Manliga patienter ska informeras om att använda lämpliga preventivmedel under behandlingen med

karmustin och under minst 6 månader efter behandling (se avsnitt 4.6).

Alkohol

Detta läkemedel innehåller 0,57 volymprocent etanol (alkohol), det vill säga upp till 7,68 g per dos, vilket motsvarar 11,32 ml öl eller 4,72 ml vin per dos.

Uträkningen av dessa värden utgår från exempelmängden 320 karmustin (200 mg/m² för 1,6 m²) som lösts upp i 9,6 ml (steril dehydrerad etanol) samt volymen 1 696 ml (se avsnitt 6.6).

Skadligt för patienter som lider av alkoholism. Alkoholhalten måste beaktas vid behandling av patienter i högriskgrupper (patienter med leversjukdom eller epilepsi).

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och kan försämra patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Parenteral administrering

Läkemedlets intraarteriella kompatibilitet har inte testats. Svåra vävnadsskador kan förväntas vid oavsiktlig intraarteriell administrering.

Experimentell direkt administrering av karmustin i halsartären har förknippats med okulär toxicitet.

Vid administrering av karmustin kan reaktioner uppstå vid administreringsstället (se avsnitt 4.8). Eftersom det finns risk för extravasation bör infusionsstället övervakas noggrant under administreringen för att upptäcka eventuell infiltration. I dagsläget finns ingen känd specifik metod för hantering av extravasation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenytoin och dexametason

Om antiepileptika används i kombination med kemoterapeutiska läkemedel ska en nedsatt effekt hos de antiepileptiska läkemedlen förväntas.

Cimetidin

Samtidig användning med cimetidin leder till en fördröjd, större, misstänkt, ökad toxisk effekt av karmustin (till följd av hämmad karmustinmetabolism) eller ökad myelotoxicitet (t.ex. leukopeni och neutropeni).

Digoxin

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

Melfalan

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

Trombopeni och leukopeni kan förväntas om läkemedlet används tillsammans med andra myelosuppressiva läkemedel, till exempel metotrexat, cyklofosamid, prokarbazin, klormetin (kvävesenap), fluorouracil, vinblastin, aktinomycin (daktinomycin), bleomycin och doxorubicin (adriamycin) - eller vid behandling av patienter med nedsatt benmärgsreserv (på grund av sjukdomen i sig eller tidigare behandling).

Det finns risk för korsresistens med andra alkyliserande medel, till exempel klormetin och cyklofosamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

Manliga patienter ska informeras om 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 fastställts, 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. Om karmustin används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar (får) karmustin 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 Macure 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 kontakta en fertilitetsklinik för vägledning före behandling med karmustin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts av vilka effekter läkemedlet kan ha på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det finns dock en möjlighet att mängden alkohol i läkemedlet kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, en möjlighet som 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 kan det hända att de observerade biverkningsfrekvenserna inte speglar frekvenserna i klinisk praxis. Biverkningar tas vanligen med om de rapporterades hos mer än 1 procent av patienterna i produktmonografien eller pivotala prövningar, och/eller ansågs vara kliniskt viktiga. Om placebokontrollerade prövningar är tillgängliga tas biverkningar bara med om incidensen är > 5 procent högre i behandlingsgruppen.

Hög dos definieras som >200 mg/m²

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

I följande tabell förtecknas karmustins biverkningar i ordningsföljd efter allvarlighetsgrad samt sorterade enligt MedDRAs konvention om organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
 Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
 Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
 Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
 Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp med fallande allvarlighetsgrad:

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Biverkningar
Kliniskt viktiga biverkningar visas med <i>kursiv stil</i>		
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Opportunistiska infektioner (inklusive med dödlig utgång)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	vanliga	Akut leukemi, benmärgsdysplasi – efter långvarig användning.
Blodet och lymfsystemet	vanliga	Anemi.
	mycket vanliga	<i>Myelosuppression</i>
Immunsystemet	ingen känd frekvens	Allergisk reaktion
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.
	ingen känd frekvens	Neuroretinit
Hjärtat	mycket vanliga	Hypotoni, på grund av vätskans alkoholinnehåll (högdosterapi)
	ingen känd frekvens	Takykardi, bröstsmärta
Blodkärl	mycket vanliga	Flebit, hypotoni
	sällsynta	Venoklusiv sjukdom (högdosterapi).
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket vanliga	<i>Lungtoxicitet¹, interstitiell fibros (vid långvarig behandling och kumulativ dos > 1400 mg/m²) pneumonit (för doser >450mg/m²).</i>
	sällsynta	<i>Interstitiell fibros (vid lägre doser).</i>
Magtarmkanalen	mycket vanliga	<i>emetogen potential</i>
	mycket vanliga	<i>Illamående och kräkningar, svåra</i>
	vanliga	Anorexi, förstoppning, diarré, stomatit.
	ingen känd frekvens	Gastrointestinal blödning
Lever och gallvägar	vanliga	Hepatotoxicitet, reversibel, fördröjd upp till 60 dagar efter administrering (högdosterapi och dosbegränsande), som visar sig i form av: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubin, reversibel ökning - alkaliskt fosfat, reversibel ökning - SGOT, reversibel ökning
Hud och subkutan vävnad	ingen känd frekvens	<i>risk för extravasation: blåsbildande</i>

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Biverkningar
		Kliniskt viktiga biverkningar visas med <i>kursiv stil</i>
	mycket vanliga	Dermatit vid utvärtes användning som förbättras efter sänkt koncentration avläkemedelsberedningen, hyperpigmentering, övergående, vid oavsiktlig hudkontakt.
	vanliga	Alopeci, rodnad (på grund av vätskans alkoholinnehåll; ökad vid administreringstider < 1–2 timmar), reaktion på administreringsstället.
Njurar och urinvägar	ingen känd frekvens	Njursvikt, azotemi, minskad njurvolym
	sällsynta	<i>Njurtoxicitet</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	sällsynta	Gynekomasti.
	ingen känd frekvens	Infertilitet, teratogenes.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	vanliga	Brännande känsla vid administreringsstället

[†]Lungtoxicitet kan också visas sig som pneumonit och interstitiell lungsjukdom, enligt rapporter efter marknadsföring

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. Trombocytopeni är i allmänhet mer uttalad än leukopeni, men båda är dosbegränsande biverkningar. Anemi är vanligt men oftast mindre uttalat.

Ögon

Snabb intravenös infusion kan orsaka konjunktival blödning som uppstår inom 2 timmar och varar i cirka 4 timmar.

Andningsvägar, bröstorg 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: 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 procent av beräknad forcerad vitalkapacitet eller koloxiddiffusionskapacitet i dessa tester löper särskilt hög risk.

Hos patienter som fått karmustin under barndoms- eller ungdomstiden har fall av extremt fördröjd lungfibros (upp till 17 år efter behandlingen) beskrivits.

Vid långsiktig uppföljande observation av 17 patienter som överlevt hjärntumörer i barndomen framgick att 8 av dessa dog av lungfibros. Två av dessa 8 dödsfall 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, och 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 har även uppträtt 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. 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/m². Njurförändringar med minskad njurvolym, progressiv azotemi samt njursvikt har rapporterats efter höga ackumulerade doser och efter långtidsbehandling med karmustin och relaterade typer av nitrosurea. Nedsatt njurfunktion har även observerats i vissa fall efter låga totaldoser.

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. Det finns inga kända benmärgsskyddande ämnen. Benmärgstransplantation kan ha god effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkylterande medel, nitrosurea, ATC-kod: L01AD01

Verkningsmekanism

Karmustin (1,3-bis (2-kloroetyl) -1-nitrosourea) är ett cellcykelfas icke-specifikt antineoplastiskt medel av nitrosureatyp, som utövar tumörcytotoxisk verkan via multipla mekanismer. Som

alkylerande 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, vilket 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 karbamylrande aktivitet anses allmänt vara mindre signifikant än den alkylerande aktiviteten i dess verkan på tumörer, men karbamyleringen kan bidra till atthämma reparationen av DNA.

Farmakodynamiska effekter

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 alkylerande intermediärerna tros vara orsaken till karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamylrande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamylrande aktivitet har å ena sidan rapporterats bidra till modersubstansens cytotoxiska egenskaper genom hämning av enzymerna för DNA-reparation. Å andra sidan har det spekulerats om att den karbamylrande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

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

Pediatrik population

Karmustin 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 intravenös 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 vara orsaken till 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 CO₂ i utandningsluften. Vad som sker med återstående 20–30 procent 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 hanråttors fertilitet vid doser som var något högre än dosen för människor. Vid kliniskt relevanta dosnivåer var karmustin karcinogent hos råttor och möss, med en markant ökning av incidensen för tumörer.

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 (PVC). Karmustinlösningen får endast administreras från glasflaska eller behållare av polypropylen, med ett PVC-fritt infusionsset.

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

6.3 Hållbarhet

Oppnad flaska

3 år.

Efter rekonstituering och spädning

Av mikrobiologiska skäl bör den rekonstituerade lösningen användas omedelbart.

Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser fram tills lösningen används. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte rekonstituering/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Rekonstituerad stamlösning som späts med 500 ml natriumklorid injektionsvätska, lösning eller 500 ml 5% glukos injektionsvätska, lösning i behållare av glas eller polypropylen är fysikaliskt och kemiskt stabil i 4 timmar vid 15-25 °C om den skyddas från ljus. Sådana lösningar är också stabila i 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C) och i ytterligare 3 timmar vid 15-25 °C om lösningen skyddas mot ljus.

Lösningen ska skyddas från ljus ända tills administreringen har slutförts.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

Bärnstensfärgad typ I-glasflaska (30 ml) med en mörkgrå gummipropp av bromobutyl förseglad med ett lock av polypropylen.

Vätska

Klar typ I-glasflaska (5 ml) med en grå gummipropp av bromobutyl förseglad med ett lock av polypropylen.

En förpackning innehåller en flaska med 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning samt en flaska med 3 ml vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Läkemedlet innehåller inga konserveringsämnen och är inte avsett för flergångsruk. Rekonstituering och ytterligare spädning ska ske under aseptiska förhållanden.

Om karmustin förvaras vid en temperatur på 27 °C eller högre kan substansen smälta, eftersom karmustin har låg smältpunkt (ca 30,5 °C till 32,0 °C). Ett tecken på sådan nedbrytning är att det bildas en oljefilm i botten av flaskan, som syns när flaskan hålls upp mot starkt ljus. I detta fall skal läkemedlet inte användas. Torkade flagor eller en torr, hård massa kan ses i öppnade flaskor, men det är i sig inget tecken på nedbrytning.

Rekonstituering och spädning av varje flaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp karmustin (100 mg pulver) i den primära förpackningen (den bruna glasflaskan) med 3 ml av det medföljande, sterila, kylda lösningsmedlet (etanol). Karmustin måste lösas upp helt i etanol innan sterilt vatten för injektion tillsätts. Det kan ta upp till två minuter innan pulvret har lösts upp. Tillsätt sedan 27 ml sterilt vatten för injektion till alkohollösningen under aseptiska förhållanden. Stamlösningen på 30 ml måste blandas noga.

1 ml rekonstituerad stamlösning innehåller 3,3 mg karmustin i 10 % etanol och har pH-värde 4,0 till 6,8.

Rekonstituering enligt rekommendation ger en gulaktig lösning.

30 ml-stamlösningen ska genast spädas genom att stamlösningen tillsätts till antingen 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 500 ml 5 % glukos injektionsvätska, lösning.

Den bruksfärdiga lösningen ska administreras under 1-2 timmar.

Om karmustin infuseras på kortare tid än en timme kan en intensiv smärta och brännande känsla uppstå vid administreringsstället (se avsnitt 4.2).

Riktlinjer för säker destruktion och avfallshantering av antineoplastiska medel måste följas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36084

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18-07-2019