

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carmustine Obvius 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 ampull med vätska innehåller 3 ml etanol, vattenfri (vilket motsvarar 2,37 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulver: vitt till nästan vitt pulver eller lyofilisat.

Vätska: färglös klar vätska.

pH och osmolaritet av bruksfärdig infusionsvätska, lösning är:

pH 4,0–5,0 och 385–397 mOsm/l (efter spädning i glukos 50 mg/ml [5 %] injektionsvätska, lösning) och

pH 4,0–6,8 och 370–378 mOsm/l (efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvätska, lösning).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Initiala doser

Den rekommenderade dosen Carmustine Obvius som monoterapi för tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en enstaka dos eller uppdelat i dagliga infusioner på 75–100 mg/m² två dagar i följd.

När Carmustine Obvius 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 Obvius 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.

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

Tabell 1

Lägsta värde efter tidigare dos		Procent av tidigare dos som ska ges
Leukocyter/mm ³	Trombocyter/mm ³	
> 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/m² intravenöst.

Speciella populationer

Pediatrik 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 Obvius sänkas om den glomerulära filtrationshastigheten är sänkt.

Administreringssätt

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

Efter beredning av pulvret med den medföljande vätskan ska en lösning beredas genom tillsättning av ytterligare 27 ml vatten för injektion. Beredning och spädning, enligt rekommendation, ger en klar, färglös till ljusgul stamlösning som måste spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) 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 injektionsområdet. Injektionsområdet ska övervakas under administreringen.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot annan nitrosurea eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår benmärgsdepression.

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/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 bör lungfunktionsstudier och röntgen av bröstkorgen 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, etopsid, cytarabin och melfalan eller CBV: cyklofosamid, karmustin och etoposid).

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

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

Patienter med 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 Obvius 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 600 mg/mg² av detta läkemedel som administreras till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering på 370 mg/kg etanol, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande cirka 61,7 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.

Cimetidin

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

Digoxin

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Carmustine Obvius 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 ≥ 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, bencmargsdysplasi – efter långvarig användning.

Blodet och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Myelosuppression.
	Vanliga	Anemi.
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Ataxi, yrsel, huvudvärk.
	Vanliga	Encefalopati (högdoterapi 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 (högdoterapi).
	Ingen känd frekvens	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Flebit.
	Sällsynta	Venocklusiv sjukdom (högdoterapi).
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Lungtoxicitet, interstitiell fibros (vid långvarig behandling och kumulativ dos)* Pneumonit.
	Sällsynta	Interstitiell fibros (vid lägre doser).
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Emetogen potential. Illamående och kräkning – svåra
	Vanliga	Anorexi, förstoppning, diarré, stomatit.
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, reversibel, fördröjd upp till 60 dagar efter administrering (högdoterapi och dosbegränsande), som visas genom: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubin, reversibel ökning - alkaliskt fosfatas, reversibel ökning - SGOT, reversibel ökning.

Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Dermatit vid utvärtes användning som förbättras efter sänkt koncentration av läkemedelsberedningen, hyperpigmentering, övergående, vid oavsiktlig hudkontakt.
	Vanliga	Alopeaci, 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, 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, då kumulativa doser på 1 200–1 500 mg/m² har förknippats med ökad sannolikhet för lungfibros. Under behandlingen bör regelbundna lungfunktionstester (FVC, DLCO) utföras. Patienter med ett utgångsvärde på < 70 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/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

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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Karmustin 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, 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 karbamylrande aktivitet anses vara allmänt mindre signifikant än den alkylerande 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 alkylerande intermediärerna tros stå bakom karmustins antitumöreffekt. Åsikterna är dock delade om de karbamylrande intermediärernas roll som mediatorer av nitrosureas biologiska effekter. Deras karbamylrande 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 karbamylerande varianten kan mediera en del av karmustins toxiska effekter.

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

Pediatrik population

Carmustine Obvius 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 α är 1–4 minuter och halveringstiden β är 18–69 minuter.

Metabolism

Karmustins metaboliter tros stå bakom dess antineoplastiska och toxiska aktivitet.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karmustin var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och embryotoxiskt hos kaniner vid dosnivåer som motsvarar dosen för människor. Karmustin påverkade hanråttors 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

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

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter beredning och spädning

Lösningen ska administreras inom 3 timmar efter beredning och spädning. Lösningen ska skyddas mot ljus tills administreringen har slutförts.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

Brun typ I hydrolytisk glasflaska (50 ml) med ljusgrå 20 mm gummipropp av bromobutyl och förseglad med ett mörkrött snäpplock av aluminium.

Vätska

Klar typ I-glasampull (5 ml).

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning och en ampull med 3 ml vätska.

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 frystorkade produkten innehåller inga konserveringsmedel och är endast lämplig för engångsbruk. Lyofilisatet kan se ut som ett fint pulver, men hanteringen kan göra det till ett tyngre och klumpigare lyofilisat istället för ett pulvrigt lyofilisat, till följd av den frystorkade kakans mekaniska instabilitet. 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 temperaturavvikelse 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.

Beredning och spädning av pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp karmustinet (100 mg pulver) med 3 ml av den tillhandahållna sterila kylförvarade etanolvätskan i primärförpackningen (brun glasflaska). Karmustinet måste vara helt upplöst i etanol före tillsättningen av sterilt vatten för injektion.

Tillsätt därefter 27 ml sterilt vatten för injektion till alkohollösningen. 30 ml-stamlösningen måste blandas noga. Beredning, enligt rekommendation, ger en klar, färglös till ljusgul stamlösning.

30 ml-stamlösningen ska genast spädas genom att tillsätta 30 ml-stamlösningen till antingen 500 ml 5% glukos eller 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i glasbehållare. Den utspädda 530 ml-lösningen (dvs. den bruksfärdiga lösningen) ska blandas under minst 10 sekunder före administrering. Den bruksfärdiga lösningen ska ges under 1–2 timmar, och administreringen ska vara slutförd inom 3 timmar från beredningen av produkten.

Infusionen ska ges med hjälp av ett PVC-fritt infusionsset av polyetylen (PE)

Behållaren som används under läkemedlets administrering ska vara av lämpligt glasmaterial.

Vidare måste den bruksfärdiga lösningen skyddas mot ljus (t.ex. med hjälp av aluminiumfolie

som lindas runt den bruksfärdiga lösningens behållare), och helst förvaras vid temperaturer under 20–22 °C eftersom karmustin bryts ner snabbare vid högre temperaturer.

Om Carmustine Obvius ges genom infusion under kortare tid än en timme kan en intensiv smärta och brännande känsla uppstå på injektionsstället (se avsnitt 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

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
EU/1/18/1278/001**

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 19.07.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
UNGERN

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Carmustine Obvius 100 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
karmustin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg
karmustin.
Efter beredning och spädning innehåller 1 ml lösning 3,3 mg karmustin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Etanol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 100 mg pulver
1 ampull med 3 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: Hanteras varsamt. Undvik hudkontakt med koncentrat till infusionsvätska,
lösning. Kan orsaka medfödda missbildningar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning/spädning: Läs bipacksedeln angående det färdigberedda läkemedlets förvaringstid.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Riktlinjerna för säker destruktion av antineoplastiska medel måste följas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1278/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carmustine Obvius 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
karmustin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg
karmustin.
Efter beredning och spädning innehåller 1 ml lösning 3,3 mg karmustin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
100 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: Hanteras varsamt. Undvik hudkontakt med koncentrat till infusionsvätska,
lösning. Kan orsaka medfödda missbildningar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Riktlinjerna för säker destruktion av antineoplastiska medel måste följas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1278/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

AMPULL MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Carmustine Obvius
etanol, vattenfri
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast avsett för utspädning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Carmustine Obvius 100 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning karmustin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Carmustine Obvius är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Carmustine Obvius
3. Hur Carmustine Obvius används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Carmustine Obvius ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Carmustine Obvius är och vad det används för

Carmustine Obvius är ett läkemedel som innehåller karmustin. Karmustin tillhör en grupp cancerläkemedel som kallas nitrosurea och som verkar genom att bromsa tillväxten av cancerceller.

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.
- Tumörer i mag-tarmkanalen eller matsmältningssystemet
- Malignt melanom (hudcancer)
- som konditioneringsbehandling (högdosbehandling) före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar (Hodgkins sjukdom/Non-Hodgkins lymfom).

2. Vad du behöver veta innan du får Carmustine Obvius

Använd inte Carmustine Obvius:

- om du är allergisk mot karmustin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du lider av hämmad blodkroppsbildning i benmärgen, och antalet trombocyter, vita blodkroppar (leukocyter), eller röda blodkroppar (erythrocyter) därför är sänkt, antingen till följd av cellgiftsbehandling eller andra orsaker,
- om du lider av svårt nedsatt njurfunktion,
- till barn och ungdomar,
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Carmustine Obvius.

Den vanligaste biverkningen som orsakas av detta läkemedel är fördröjd benmärgshämning, som kan visa sig i form av trötthet, blödning från hud och slemhinnor liksom i form av infektioner och feber genom förändringar i blodet. Din läkare kommer därför att övervaka dina blodvärden varje vecka under minst 6 veckor efter en dos. Vid den rekommenderade dosen kommer inte behandlingar med Carmustine Obvius att ges oftare än var 6:e vecka. Doseringen kommer att bekräftas genom blodvärdet.

Före behandlingen kommer din lever, lung- och njurfunktion att testas, samt regelbundet följas under behandlingen.

Då användningen av Carmustine Obvius kan leda till lungskada kommer röntgenundersökning av bröstregionen och lungfunktionstester att utföras innan behandlingen börjar (se även avsnittet ”Eventuella biverkningar”).

Läkaren kommer att prata med dig om möjligheten att lungskada och allergiska reaktioner kan uppstå samt deras symtom. Om något sådant symtom uppstår ska du omedelbart kontakta din läkare (se avsnitt 4).

Högdosbehandling med Carmustine Obvius (upp till 600 mg/m²) utförs endast i kombination med efterföljande stamcellstransplantation. En sådan högre dos kan öka frekvensen eller allvarlighetsgraden av lung-, njur-, lever-, hjärttoxicitet och gastrointestinal toxicitet samt infektioner och störningar i elektrolytbalansen (låga blodkoncentrationer av kalium, magnesium, fosfat).

Buksmärtor (neutropenisk enterokolit) kan uppstå som teraporelaterad biverkning (biverkning orsakad av behandlingen) vid behandling med kemoterapeutiska medel.

Barn och ungdomar.

Carmustine Obvius får inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Carmustine Obvius

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (detta gäller även receptfria läkemedel), såsom:

- Fenytoin, används vid epilepsi
- Dexametason, används för behandling av inflammationer och för att undertrycka immunförsvaret
- Cimetidin, används för magproblem såsom dålig matsmältning
- Digoxin, används om du har onormal hjärtrytm
- Melfalan, ett läkemedel mot cancer

Carmustine Obvius med alkohol

Mängden alkohol i detta läkemedel kan förändra effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet och fertilitet

Carmustine Obvius ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Detta läkemedel ska därför normalt inte ges till gravida kvinnor. Om det används under graviditet måste patienten vara medveten om den potentiella risken för det ofödda barnet. Fertila kvinnor rekommenderas att använda effektiva preventivmedel för att undvika att bli gravida medan de behandlas med detta läkemedel och under minst 6 månader efter behandling.

Manliga patienter ska använda lämpliga preventivmedel under behandlingen med Carmustine Obvius och under minst 6 månader efter behandling för att förhindra att deras partner blir gravid.

Amning

Du får inte amma medan du tar detta läkemedel och i upp till 7 dagar efter behandlingen. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Carmustine Obvius har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du måste rådfråga läkare innan du framför fordon eller använder några verktyg eller maskiner eftersom mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Carmustine Obvius innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 2,4 g alkohol (etanol) per injektionsflaska, vilket motsvarar 25,92 g per maximal dos (10 vol %). Mängden i maximal dos (600 mg/m² hos patient på 70 kg) av detta läkemedel motsvarar 648 ml öl eller 259 ml vin..

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Detta beror på att ditt omdöme och reaktionsförmåga kan påverkas.

Om du har epilepsi eller leverproblem ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel.

Om du är gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Om du är eller har varit beroende av alkohol rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel

3. Hur Carmustine Obvius används

Carmustine Obvius kommer alltid att ges av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av användningen av läkemedel mot cancer.

Vuxna

Dosen beror på din sjukdom, kroppsstorlek och hur du svarar på behandling. Den ges vanligtvis minst var 6:e vecka. Den rekommenderade dosen Carmustine Obvius som monoterapi för tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en enstaka dos eller uppdelat i dagliga infusioner på t.ex. 75–100 mg/m² två dagar i följd. Dosen beror också på om Carmustine Obvius ges tillsammans med andra läkemedel mot cancer.

Doserna kommer att justeras efter hur du svarar på behandlingen.

Den rekommenderade dosen av Carmustine Obvius som ges i kombination med andra kemoterapeutiska medel före hematopoetisk stamcellstransplantation är 300–600 mg/m² intravenöst.

Dina blodvärden kommer att övervakas med täta mellanrum för att undvika toxicitet i benmärgen och dosen kommer vid behov att justeras.

Administreringsväg

Efter beredning och spädning ges Carmustine Obvius i en ven genom ett dropp (intravenöst) under en till två timmar skyddat mot ljus. Infusionen ska pågå i minst en timme för att undvika en brännande känsla och smärta på injektionsområdet. Injektionsområdet kommer att övervakas under administreringen.

Hur länge behandlingen pågår bestäms av läkaren och kan variera för varje patient.

Om du har använt för stor mängd av Carmustine Obvius

Eftersom en läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig detta läkemedel är det osannolikt att du får en felaktig dos. Tala med läkare eller sjuksköterska vid alla farhågor över den mängd läkemedel du har fått.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med läkare eller sjuksköterska om du märker något av följande:

Plötslig väsande andning, svårighet att andas, svullnad i ögonlocken, ansiktet eller läpparna, hudutslag eller klåda (särskilt om det påverkar hela kroppen) och svimningskänsla. Dessa tecken kan tyda på en allvarlig allergisk reaktion.

Carmustine Obvius kan orsaka följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Fördröjd myelosuppression (sänkta nivåer av blodkroppar i benmärgen) som kan öka risken för infektioner om de vita blodkropparna minskar.
- Ataxi (avsaknad av frivillig koordination av muskelrörelser).
- Yrsel.
- Huvudvärk.
- Övergående rodnad i ögat, dimsyn på grund av blödning i ögats näthinna.
- Lågt blodtryck (blodtrycksfall).
- Flebit (inflammation i venerna) associerad med smärta, svullnad, rodnad, ömhet.
- Luftvägssjukdomar (lungrelaterade sjukdomar) med andningsproblem.
Detta läkemedel kan orsaka allvarlig (eventuellt dödlig) lungskada. Lungskadan kan uppstå flera år efter behandling. Tala omedelbart med läkare om du upplever något av följande symtom: andfåddhet, ihållande hosta, bröstsmärta, ihållande svaghet/trötthet.
- Kraftigt illamående och kräkningar.
- Vid användning på huden, inflammation i huden (dermatit).
- Oavsiktlig hudkontakt kan orsaka övergående hyperpigmentering (mörkfärgning av ett område på huden eller naglarna).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Akut leukemi och benmärgsdysplasi (avvikande utveckling av benmärgen). Symtomen kan omfatta blödning från tandköttet, skelettsmärta, feber, återkommande infektioner, återkommande eller kraftig näsblödning, knutor orsakade av svullna lymfkörtlar i och runt nacken, underarmarna, magen eller ljumskarna, blek hud, andfåddhet, svaghet, trötthet eller allmänt minskad energi.
- Anemi (minskad mängd röda blodkroppar i blodet).
- Encefalopati (sjukdom i hjärnan). Symtomen kan omfatta muskelsvaghet i ett område, svårt att fatta beslut eller låg koncentration, ofrivilliga ryckningar, skakningar, svårighet att tala eller svälja, anfall.
- Anorexi.
- Förstoppning.
- Diarré.
- Inflammation i munnen och läpparna.
- Reversibel levertoxicitet vid högdosterapi. Detta kan leda till förhöjda nivåer av leverenzymmer och bilirubin (upptäcks genom blodprov).

- Alopeci (hårförlust).
- Rodnad i huden.
- Reaktioner på injektionsstället.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Venocklusiv sjukdom (fortskridande venblockage) där mycket små (mikroskopiska) vener i levern blockeras. Symtomen kan omfatta följande: Vätskeansamling i buken, förstörd mjälte, svår blödning i matstrupen, guldfärgning av huden och ögonvitorna.
- Andningsproblem orsakade av interstitiell fibros (vid lägre doser).
- Njurproblem.
- Gynekomasti (brösttillväxt hos män).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Muskelsmärta.
- Krampanfall inräknat status epilepticus.
- Vävnadsskada till följd av läckage i injektionsområdet.
- Infertilitet.
- Karmustin har visats försämra utvecklingen av ofödda spädbarn.
- Elektrolytabnormaliteter (och störningar i elektrolytbalansen (låga nivåer av kalium, magnesium, fosfat i blodet))

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Carmustine Obvius ska förvaras

Detta läkemedel förvaras av din läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Förvara injektionsflaskan och ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning och spädning

Efter beredning är Carmustine Obvius stabilt i 3 timmar om det förvaras i en glasbehållare och skyddas från ljus.

Lösningen ska administreras inom 3 timmar efter beredning och spädning. Lösningen ska skyddas mot ljus tills administreringen har slutförts.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är karmustin.
Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg karmustin.
Efter beredning och spädning innehåller 1 ml lösning 3,3 mg karmustin.
- Innehållsämnen:
 - Pulver: Inga hjälpämnen.
 - Vätska: Etanol, vattenfri.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Carmustine Obvius är ett pulver och en vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till nästan vitt pulver som levereras i en brun glasflaska.
Vätskan är en färglös, klar vätska som levereras i en klar glasampull.

En förpackning med Carmustine Obvius innehåller en injektionsflaska med 100 mg pulver och en ampull med 3 ml vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
Ungern

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Hrvatska, Italia, Κύπρος, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, România, Slovenija, Slovenská republika
Obvius Investment B.V.
The Netherlands

Nederland
BModesto B.V.
Minervaweg 2
NL-8239 DL
Lelystad
Tel: + 31 (0) 320216387
info@bmodesto.com

България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija
Nexcape Pharmaceuticals B.V.
Martinfield Business Centre, 15
Martinfield, Welwyn Garden City AL7 1HG
United Kingdom
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070
operations@nexcapepharma.com

Österreich
AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A-1040 Wien
Tel: + 43 (0)13360141
office@ageapharma.com

Danmark, Sverige, Norge, Suomi/Finland, Ísland
Oresund
Sundvaenget 10
2900 Hellerup
Denmark
Tlf: + 45 (0)40763916
info@oresundpharma.com

Polska
Medac GmbH Sp. z o.o.
Oddzial w Polsce
ul. Postepu 21 B
PL-02-676 Warszawa
Tel.: + 48 (0)224300030
contact@medac.pl

Deutschland

medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH,
Theaterstrasse 6
D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

España

Laboratorios Gebro Pharma S. A.
Avenida Tibidabo, 29
E-08022 Barcelona
Tel: + 34 (0)932058686
laboratorios@gebro.es

France

medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
F-69007 Lyon
Tél: + 33 (0)437661470
contact@medac.fr

Portugal

medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C
P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

United Kingdom

medac Pharma LLP
Scion House
Stirling University Innovation Park
Stirling FK9 4NF - UK
Tel: + 44 (0) 1786458086
info@medacpharma.co.uk

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Denna information beskriver kortfattat läkemedlets beredning och/eller hantering, inkompatibiliteter, dosering, överdoserings- eller övervakningsåtgärder och laboratorieundersökningar baserat på den aktuella produktresumén.

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

Genom att följa de rekommenderade förvaringsanvisningarna är det möjligt att undvika all nedbrytning i den öppnade injektionsflaskan fram till utgångsdatumet på förpackningen.

Den frystorkade produkten innehåller inga konserveringsmedel och är endast lämplig för engångsbruk. Lyofilisatet kan se ut som ett fint pulver, men hanteringen kan göra det till ett tyngre och klumpigare lyofilisat istället för ett pulvrigt lyofilisat, till följd av den frystorkade kakans mekaniska instabilitet. 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.

Beredning och spädning av pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Lös upp 100 mg karmustinpulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning med 3 ml av den tillhandahållna sterila kylförvarade etanolvätskan i primärförpackningen (brun glasflaska). Karmustinet måste vara helt upplöst i etanol före tillsättningen av sterilt vatten för injektion. Tillsätt därefter 27 ml sterilt vatten för injektion till alkohollösningen. 30 ml-stamlösningen måste blandas noga. Beredning, enligt rekommendation, ger en klar, färglös till ljusgul stamlösning.

30 ml-stamlösningen ska genast spädas genom att antingen tillsätta 30 ml-stamlösningen till 500 ml glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i glasbehållare. Den utspädda 530 ml-lösningen (dvs. den bruksfärdiga lösningen) ska blandas under minst 10 sekunder före administrering.

pH och osmolaritet av bruksfärdig infusionsvätska, lösning:

pH 4,0 till 5,0 och 385–397 mOsm/l (efter spädning i glukos 50 mg/ml [5 %] injektionsvätska, lösning) och

pH 4,0 till 6,8 och 370–378 mOsm/l (efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvätska, lösning).

Administreringssätt

Efter beredning och spädning måste lösningen (dvs. den bruksfärdiga lösningen) ges intravenöst och administreras genom intravenöst dropp under en till två timmar, och administreringen ska vara slutförd inom 3 timmar från läkemedlets beredning/spädning. Infusionen ska ges med hjälp av ett PVC-fritt infusionsset av polyetylen (PE)

Behållaren som används vid läkemedlets administrering ska vara av lämpligt glasmaterial.

Vidare måste den bruksfärdiga lösningen skyddas mot ljus (t.ex. med hjälp av aluminiumfolie som lindas runt den bruksfärdiga lösningens behållare), och helst förvaras vid temperaturer under 20–22 °C eftersom karmustin bryts ner snabbare vid högre temperaturer.

Infusionen ska ges med hjälp av ett PVC-fritt infusionsset av polyetylen (PE)

Om Carmustine Obvius ges genom infusion under kortare tider kan en intensiv smärta och brännande känsla uppstå på injektionsstället. Injektionsområdet ska övervakas under administreringen.

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

Dosering och laboratorieundersökningar

Initiala doser

Den rekommenderade dosen Carmustine Obvius som monoterapi för tidigare obehandlade patienter är 150 till 200 mg/m² intravenöst var 6:e vecka. Detta kan ges som en enstaka dos eller uppdelat i dagliga infusioner på 75–100 mg/m² två dagar i följd.

När Carmustine Obvius 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 Obvius ska inte upprepas förrän de cirkulerande blodkomponenterna har återgått till acceptabla nivåer (trombocyter över 100 000/mm³, leukocyter över 4 000/mm³), vanligtvis 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 myelosuppressiva 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/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 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/m² intravenöst.

Speciella populationer

Pediatrik population

Karmustin får inte ges till barn < 18 år av säkerhetsskäl.

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, och av 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 den glomerulära filtrationshastigheten ska övervakas och dosen sänkas i enlighet med denna.

Nedsatt njurfunktion

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

Kompatibilitet/inkompatibilitet med behållare

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