

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Carmustine Hikma 100 mg, poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg carmustine. Na reconstitutie en verdunning (zie rubriek 6.6) bevat één ml oplossing 3,3 mg carmustine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

1 injectieflacon met oplosmiddel voor oplossing voor infusie bevat 3 ml watervrij ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Poeder: lichtgeel granulaat of geklonterde massa

Oplosmiddel: een heldere kleurloze oplossing

De pH en osmolaliteit van carmustine verdund met 0,9% natriumchloride-injectievloeistof bedragen respectievelijk 4,0~6,8 en 380 mOsm/kg voor de gebruiksklare oplossing.

De pH en osmolaliteit van carmustine verdund met 5% glucose-injectievloeistof bedragen respectievelijk 4,0~6,8 en 360 mOsm/kg voor de gebruiksklare oplossing.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Carmustine Hikma wordt gebruikt als adjuvante behandeling voor chirurgische operaties en straling, of als monotherapie of in een vaste combinatietherapie met andere goedgekeurde kankergeneesmiddelen voor de opvolging van maligne neoplasmata.

- Hersentumoren: glioblastoom, hersenenstamglioom, medulloblastoom, astrocytoom, ependymoom, hersenmetastasen
- Secundaire therapie bij non-Hodgkin-lymfoom en ziekte van Hodgkin
- Tumoren van het maagdarmkanaal
- Maligne melanoom in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen
- Als conditionerende behandeling vóór een autologe hematopoëtische progenitorceltransplantatie (HPCT) bij maligne hematologische aandoeningen (ziekte van Hodgkin / non-Hodgkinlymfoom).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Carmustine Hikma mag alleen gebruikt worden door artsen met ervaring in de behandeling van tumoren. Voor instructies over de reconstitutie en verdunning vóór gebruik, zie rubriek 6.6.

#### Dosering

Aanvangsdoses: de aanbevolen dosis van Carmustine Hikma als monotherapie bij nog niet eerder behandelde patiënten is 150 tot 200 mg/m<sup>2</sup> intraveneus om de 6 weken. Dit kan toegediend worden als één enkele dosis of verdeeld over dagelijkse infusies met 75 tot 100 mg/m<sup>2</sup> op twee opeenvolgende dagen. Wanneer Carmustine Hikma wordt gebruikt in combinatie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen of bij patiënten met een uitgeputte beenmergreserve, moeten de doses aangepast worden volgens het hematologische profiel van de patiënt zoals hieronder getoond.

Opvolging en daaropvolgende doses

Een kuur met Carmustine Hikma mag niet herhaald worden tot de circulerende bloedelementen teruggekeerd zijn naar aanvaardbare concentraties (bloedplaatjes boven 100.000/mm<sup>3</sup>, leukocyten boven 4.000/mm<sup>3</sup>), en dit is gewoonlijk na zes weken. De bloedcellen moeten vaak geteld worden en kuren mogen niet herhaald worden binnen zes weken vanwege de vertraagde hematologische toxiciteit. Na de startdosis moeten de doses aangepast worden volgens de hematologische reactie van de patiënt op de voorgaande dosis, zowel bij monotherapie als bij combinatietherapie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen. Het volgende schema wordt voorgesteld als geleide voor een doseringsaanpassing.

Nadir na vorige dosis		Percentage van de vorige dosis te geven
Leukocyten/mm <sup>3</sup>	Bloedplaatjes/mm <sup>3</sup>	
>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%

In gevallen waar de nadir na de begindosis niet evenredig daalt voor leukocyten en bloedplaatjes (bv. leukocyten >4.000 en bloedplaatjes <25.000), moet de waarde met het laagste percentage van de voorgaande dosis gebruikt worden (als bv. bloedplaatjes <25.000 dan mag maximaal 50% van de voorafgaande dosis toegediend worden).

Er zijn geen grenzen voor de periode van de toediening van de carmustinetherapie. Ingeval de tumor ongeneeslijk blijft of sommige ernstige of onverdraagbare bijwerkingen optreden, moet de carmustinetherapie stopgezet worden.

#### *Conditionerende behandeling vóór HPCT*

Carmustine wordt intraveneus toegediend in combinatie met andere chemotherapeutica aan patiënten met maligne hematologische aandoeningen vóór HPCT in een dosis van 300 - 600 mg/m<sup>2</sup>.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Pediatrie patiënten*

Carmustine is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.3)

##### Bejaarden

Over het algemeen is voorzichtigheid geboden bij de dosisselectie voor een bejaarde patiënt, gewoonlijk te beginnen aan de lage kant van de dosisspreiding, om rekening te houden met de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie, en ook met gelijktijdige aandoeningen of therapieën met andere geneesmiddelen. Omdat bij bejaarde patiënten de kans op een verminderde nierfunctie hoger is, is voorzichtigheid geboden bij de dosisselectie, en de glomerulaire filtratiesnelheid moet worden gemonitord, om zo nodig de dosis te kunnen verlagen.

##### *Nieraandoeningen*

Voor patiënten met nierfalen moet de dosis van Carmustine Hikma worden verlaagd als de glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd is.

#### Wijze van toediening

Carmustine Hikma is voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.

Door het poeder te reconstitueren met het verstrekte oplosmiddel, wordt er een oplossing bereid door nog eens 27 ml water voor injecties toe te voegen. Reconstitutie en verdunning zoals aanbevolen, leveren een heldere, kleurloze tot lichtgele voorraadoplossing op die verder verdund moet worden met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie.

De zo gevormde gebruiksklare oplossing voor infusie moet dan onmiddellijk toegediend worden in het intraveneuze druppelinfuus over een periode van één tot twee uur, afgeschermd tegen licht. De infusie mag niet minder duren dan één uur, anders ontstaat er een branderig en pijnlijk gevoel in het geïnjecteerde gebied. Het geïnjecteerde gebied moet tijdens de toediening worden gemonitord.

Voor instructies over de verdunning en reconstitutie van het geneesmiddel vóór de toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere nitroso-ureumvormen, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige beenmergdepressie.
- Ernstig (terminaal) nierfalen.
- Kinderen en jongeren tot 18 jaar.
- Borstvoeding.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Longtoxiciteit gekenmerkt door pulmonale infiltratie en/of fibrose werd gemeld met een frequentie tot 30%. Deze kan optreden binnen 3 jaar na de therapie en lijkt dosisgerelateerd, waarbij cumulatieve doses 1.200-1.500 mg/m<sup>2</sup> in verband gebracht worden met een verhoogde kans op longfibrose. De risicofactoren omvatten roken, de aanwezigheid van een luchtwegaandoening, bestaande radiografische afwijkingen, sequentiële of gelijktijdige thoracale bestraling en combinatie met andere middelen die longschade veroorzaken. Tijdens de behandeling moeten de uitgangswaarden van de longfunctie en een röntgenfoto van de borstkas worden geregistreerd en de longfunctie moet frequent getest worden. Patiënten met een beginwaarde onder 70% van de voorspelde vitale capaciteit bij geforceerde expiratie (FVC) of koolstofmonoxidediffusiecapaciteit (DLCO) lopen een hoger risico.

Er werd een verhoogd risico gemeld op pulmonale toxiciteit na behandeling met conditioneringsschema's en HPCT voor vrouwen. Tot nu toe is dit verhoogde risico beschreven voor de behandeling zelf, inclusief conditioneringsschema's zonder carmustine (bv. TBI of busulfan-cyclofosfamide) of met carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan of CBV: cyclofosfamide, carmustine en etoposide).

Hooggedoseerde therapie met carmustine (vooral met 600 mg/m<sup>2</sup>) vóór hematopoëtische stamceltransplantatie bleek het risico van incidentie en de ernst van pulmonale toxiciteit te verhogen. Daarom moet bij patiënten met andere risico's voor pulmonale toxiciteit het gebruik van carmustine worden afgewogen tegen de risico's.

Na een hooggedoseerde therapie met carmustine stijgen het risico en de ernst van infecties, hart-, lever-, gastro-intestinale en niertoxiciteit, aandoeningen van het zenuwstelsel en elektrolytafwijkingen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie).

Patiënten met comorbiditeiten en een slechtere ziektestatus lopen een hoger risico op ongewenste voorvallen. Hiermee moet vooral bij bejaarde patiënten rekening gehouden worden.

De lever- en nierfunctie moeten ook gecontroleerd worden vóór de behandeling en nog regelmatig tijdens de therapie (zie rubriek 4.8).

Neutropenische enterocolitis kan optreden als bijwerking van de therapie na behandeling met chemotherapeutica.

Carmustine is carcinogeen bij ratten en muizen in lagere doses dan de aanbevolen dosis voor mensen op basis van de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 5.3).

Beenmergtoxiciteit is een vaak voorkomende en ernstige toxische bijwerking van carmustine. De aantallen van alle bloedcellen moeten vaak gemonitord worden gedurende ten minste zes weken na een dosis. In geval van een verminderd aantal circulerende bloedplaatjes, leukocyten of erythrocyten, zij het door een eerdere chemotherapie of door een andere oorzaak, moet de dosis worden aangepast, zie tabel 1, rubriek 4.2. De lever-, nier- en longfunctie moeten regelmatig gecontroleerd worden tijdens de therapie (zie rubriek 4.8). De toediening van Carmustine Hikma mag niet vaker herhaald worden dan om de zes weken. De beenmergtoxiciteit van carmustine is cumulatief en daarom moet een doseringsaanpassing overwogen worden op basis van de nadirwaarden van het aantal bloedcellen na de eerdere doses (zie rubriek 4.2).

Directe toediening van carmustine in de a. carotis wordt nog experimenteel geacht en werd gecorreleerd aan oogtoxiciteit.

Een dosis van 600 mg/mg<sup>2</sup> van dit geneesmiddel toegediend aan een volwassene met een gewicht van 70 kg zou een blootstelling opleveren aan 370 mg/kg ethanol, wat een stijging van de bloedalcoholconcentratie (BAC) kan teweegbrengen van ongeveer 61,7 mg/100 ml. Ter vergelijking: wanneer een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt, zal de BAC waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml bedragen. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die bv. propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen induceren. Omdat dit geneesmiddel gewoonlijk traag wordt toegediend over 6 uur, kunnen de effecten van alcohol minder sterk zijn.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Fenytoïne en dexamethason

Bij combinatie met chemotherapeutische geneesmiddelen moet er rekening gehouden worden met een verminderde activiteit van anti-epileptica.

Cimetidine

Gelijktijdig gebruik met cimetidine leidt tot een vertraagde, ernstige, vermoede versterking van het toxische effect van carmustine (door de inhibitie van het carmustinemetabolisme).

Digoxine

Gelijktijdig gebruik met digoxine leidt tot een vertraagd, matig, vermoed, verminderd effect van digoxine (door de verminderde absorptie van digoxine).

Melfalan

Gelijktijdig gebruik met melfalan leidt tot hoger risico op pulmonale toxiciteit.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen / contraceptie bij mannen en vrouwen:

Vrouwen moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling en nog ten minste 6 maanden na de behandeling.

Mannelijke patiënten moeten de instructie krijgen om een doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling en nog ten minste 6 maanden na de behandeling met Carmustine Hikma.

##### Zwangerschap:

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van carmustine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Carmustine Hikma mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk. Als het geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet ze geïnformeerd worden over het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding:

Aangezien het niet bekend is of Carmustine Hikma of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk, kan een risico voor het kind niet uitgesloten worden. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling en nog tot 7 dagen na de behandeling met Carmustine Hikma.

##### Vruchtbaarheid:

In dierenexperimenten met iets hogere doseringen dan de therapeutische dosering gebruikt bij mensen, was de vruchtbaarheid van mannetjesratten verstoord (zie ook rubriek 5.3). Langdurig gebruik van carmustine kan leiden tot azoöspermie of anovulatie, die vaak onomkeerbaar is. Behandeling van mannelijke kinderen en jongeren kan vruchtbaarheidsstoornissen opleveren op volwassen leeftijd. Mannen behandeld met Carmustine Hikma wordt dan ook geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de behandeling en nog tot 6 maanden daarna, en om advies te vragen over spermabewaring vóór de start van de behandeling.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er werden geen studies uitgevoerd over de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan het vermogen om een auto te besturen en machines te gebruiken verstoren.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De tabel omvat ongewenste voorvallen die zijn opgetreden tijdens de behandeling, maar die niet noodzakelijk een causaal verband hebben met het geneesmiddel. Omdat klinische experimenten worden verricht onder zeer specifieke voorwaarden, is het mogelijk dat de waargenomen percentages van ongewenste voorvallen niet die waargenomen in de klinische praktijk weerspiegelen. Ongewenste voorvallen worden over het algemeen opgenomen als ze werden gemeld bij meer dan 1% van de patiënten in de productmonografie of in de pivotale studies en/of werden beschouwd als klinisch belangrijk. Wanneer placebogecontroleerde studies beschikbaar zijn, worden ongewenste voorvallen opgenomen als de incidentie  $\geq 5\%$  hoger is in de behandelde groep.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel bevat ongewenste voorvallen met carmustine verdeeld per groep volgens de MedDRA terminologie met frequentie van het voorkomen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq$

1/1.000 tot  $\leq$  1/100); zelden ( $\geq$  1/10.000 tot  $<$  1/1.000); zeer zelden ( $<$ 1/10.000); niet bekend (kan met beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Ongewenste voorvallen
Benigne, maligne en ongespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en polypen)	Vaak	Acute leukemie, beenmergdysplasie - na langdurig gebruik.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
	Zeer vaak	Myelosuppressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Ataxie, duizeligheid, hoofdpijn.
	Vaak	Encefalopathie (hoog gedoseerde therapie en dosisbeperking).
	Niet bekend	Spierpijn, status epilepticus, toeval, grand mal toeval.
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oogtoxiciteit, voorbijgaande conjunctivale roodheid en troebel zicht; retinale bloedingen
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie, door de alcoholinhoud van het oplosmiddel (hooggedoseerde therapie).
	Niet bekend	Tachycardie
Vaataandoeningen	Zeer vaak	Flebitis.
	Zelden	Veno-occlusieve aandoening (hooggedoseerde therapie).
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Longtoxiciteit, interstitiële fibrose (met langdurige therapie en cumulatieve dosis)* Pneumonitis
	Zelden	Interstitiële fibrose (met lagere doses).
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Emetogeen vermogen Misselijkheid en braken
	Vaak	Anorexie, constipatie, diarree, stomatitis.
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, omkeerbaar, vertraagd tot 60 dagen na toediening (hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend), gemanifesteerd door: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubine, omkeerbare toename</li> <li>- alkalische fosfatase, omkeerbare toename</li> <li>- ASAT, omkeerbare toename.</li> </ul>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Risico op extravasatie: blaartrekkend

	Zeer vaak	Dermatitis bij lokaal gebruik verbeterd door de concentratie van het samengestelde product te verlagen, hyperpigmentatie, voorbijgaand, met accidenteel huidcontact.
	Vaak	Alopecia, opvliegers (door de alcoholinhoud van het oplosmiddel; hogere kans wanneer toegediend over minder dan 1-2u), reactie op de aanprikplaats.
Nier- en urinewegaan doeningen	Zelden	Niertoxiciteit
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Gynaecomastie.
	Niet bekend	Onvruchtbaarheid, teratogenese.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Elektrolytafwijkingen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie)

\*Een hoger risico op pulmonale toxiciteit werd gemeld met de behandeling na het conditionerende behandelingschema en HPCT bij vrouwen. Tot op heden werd dit verhoogde risico beschreven voor de behandeling zelf, inclusief het conditionerende behandelingschema zonder carmustine (bv. TBI of busulfan-cyclofosfamide) of met carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan of CBV: cyclofosfamide, carmustine en etoposide).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Myelosuppressie

Myelosuppressie komt zeer vaak voor en begint na 7-14 dagen toediening met herstel na 42-56 dagen toediening. De myelosuppressie is gecorreleerd aan de dosis en de cumulatieve dosis, en vaak bifasisch.

##### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

###### Longfibrose (met fatale afloop), pulmonale infiltratie

Longtoxiciteit werd waargenomen bij tot 30% van de patiënten. In gevallen waar de pulmonale toxiciteit vroeg begonnen is (binnen 3 jaar na de behandeling), traden er pulmonale infiltraten en/of longfibrose op, in sommige gevallen fataal. De patiënten waren tussen 22 maanden en 72 jaar oud. Risicofactoren omvatten roken, luchtwegaandoening, bestaande radiologische afwijkingen, sequentiële of gelijktijdige thoracale bestraling, alsook combinatie met andere werkzame stoffen die longschade kunnen veroorzaken. De incidentie van bijwerkingen is waarschijnlijk dosisgerelateerd; cumulatieve doses van 1200-1500 mg/m<sup>2</sup> werden gecorreleerd aan een verhoogde kans op longfibrose. Tijdens de behandeling moet de longfunctie (FVC, DLCO) regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten met een beginwaarde van < 70% van de verwachte vitale capaciteit bij geforceerde expiratie of koolstofmonoxidediffusiecapaciteit in deze tests lopen een hoger risico.

Bij patiënten die carmustine hebben gekregen in de kinderjaren of de adolescentie, werden er gevallen van longfibrose met een zeer lange latentietijd (tot wel 17 jaar na de behandeling) beschreven.

Observatie over lange termijn van 17 patiënten die hersentumoren in hun kindertijd overleefden, heeft uitgewezen dat 8 van hen overleden aan longfibrose. Twee van deze 8 fatale gevallen traden op binnen de eerste 3 jaar na de behandeling en 6 daarvan binnen 8-13 jaar na de behandeling. De mediane leeftijd van de patiënten die overleden tijdens de behandeling was 2,5 jaar (1-12 jaar), de mediane leeftijd van

overlevenden op lange termijn tijdens de behandeling was 10 jaar (5-16 jaar). Alle patiënten jonger dan 5 jaar ten tijde van de behandeling overleden aan longfibrose; noch de carmustinedosis, noch een aanvullende vincristinedosis of spinale bestraling hadden enige invloed op de fatale afloop. Alle overige overlevenden beschikbaar voor opvolging kregen de diagnose van longfibrose. Gebruik van carmustine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3.

Longtoxiciteit trad ook op in de fase na het in de handel brengen, zoals pneumonitis en interstitiële longaandoening. Pneumonitis werd waargenomen bij doses  $>450 \text{ mg/m}^2$  en interstitiële longaandoening bij langdurige therapie en een cumulatieve dosis  $> 1.400 \text{ mg/m}^2$ .

#### Emetogeen potentieel

Het emetogeen potentieel is hoger bij doses  $>250 \text{ mg/m}^2$  en hoog tot matig bij doses  $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ . Misselijkheid en braken zijn ernstig en beginnen binnen 2-4 uur na toediening en houden voor 4-6 uur aan.

#### Niertoxiciteit

Niertoxiciteit komt zelden voor, maar treedt op bij cumulatieve doses  $< 1.000 \text{ mg/m}^2$ .

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen van intoxicatie

De belangrijkste bijwerking is myelosuppressie. Bovendien kunnen de volgende ernstige bijwerkingen optreden:

- levernecrose
- interstitiële pneumonie
- encefalomyelitis

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica, alkylerende stoffen, nitroso-ureum

ATC-code: L01AD01

#### Werkingsmechanisme

Carmustine is een niet-celcyclusfasespecifiek antineoplastisch geneesmiddel van het nitroso-ureumtype, dat de tumorcytotoxiciteit uitoefent via meerdere mechanismen. Als alkylerende stof kan het reactieve locaties in nucleoproteïnen alkyleren, wat interfereert met de synthese van DNA en RNA en de herstelling van DNA. Het kan bruggen vormen tussen de DNA-strengen, wat de replicatie en transcriptie van DNA verhindert. Bovendien is bekend dat carmustine lysineresiduen carbamoyleert in eiwitten, wat een onomkeerbare inactivatie veroorzaakt van enzymen, waaronder glutathionreductase. De carbamoylerende



activiteit van carmustine wordt over het algemeen minder significant geacht dan de alkylerende activiteit in de werking op tumoren, maar carbamoylatie kan dienen om de herstelling van DNA te remmen.

### Farmacodynamische effecten

De antineoplastische en toxische activiteiten van carmustine kunnen te wijten zijn aan de metabolieten. Carmustine en gerelateerd nitroso-ureum zijn onstabiel in waterige oplossingen en worden spontaan afgebroken tot reactieve tussenproducten die in staat zijn tot alkyleren en carbamoyleren. Vermoed wordt dat de alkylerende tussenproducten verantwoordelijk zijn voor het antitumorale effect van carmustine. De meningen zijn echter verdeeld over de rol van de carbamoylerende tussenproducten als mediators van de biologische effecten van de nitroso-ureum. Enerzijds werd gemeld dat hun carbamoylerende activiteit zou bijdragen aan de cytotoxische eigenschappen van hun oudermoleculen door de herstellingsenzymen van DNA te inhiberen. Anderzijds werd er gespeculeerd dat de carbamoylerende stoffen bepaalde toxische effecten van carmustine zouden mediëren.

Carmustine dringt door zijn lipofiele aard makkelijk door de bloed-hersenbarrière.

### Pediatrische patiënten

Carmustine Hikma mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar vanwege het hoge risico op pulmonale toxiciteit.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Intraveneus toegediend carmustine wordt snel afgebroken, en na 15 minuten is het niet meer detecteerbaar. Vanwege de goede vetoplosbaarheid en het gebrek aan ionisatie bij fysiologische pH, dringt carmustine zeer goed door de bloed-hersenbarrière. De radioactiviteit ligt in het cerebrosпинаaal vocht minstens 50% hoger dan die gelijktijdig gemeten in het plasma. De kinetiek van carmustine bij mensen is gekenmerkt door een twee-compartimentenmodel. Na de intraveneuze infusie over 1 uur daalt het plasmagehalte van carmustine in twee fasen. De halfwaardetijd  $\alpha$  is 1-4 minuten en de halfwaardetijd  $\beta$  is 18-69 minuten.

### Biotransformatie

Verondersteld wordt dat de metabolieten van carmustine instaan voor de antineoplastische en toxische activiteit.

### Eliminatie

Ongeveer 60-70% van een totale dosis wordt uitgescheiden in de urine in 96 uur en ongeveer 10% als respiratoir CO<sub>2</sub>. De bestemming van de rest is niet bepaald.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Carmustine was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen in dosisconcentraties equivalent aan de humane dosis. Carmustine beïnvloedde de vruchtbaarheid van mannetjesratten in doses hoger dan de humane dosis. Carmustine was bij klinisch relevante dosisconcentraties carcinogeen voor ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Oplosmiddel:*

Ethanol, anhydrisch

*Poeder:* Geen hulpstoffen

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De intraveneuze oplossing is onstabiel in polyvinylchloride houders. Alle kunststof dat in contact komt met de carmustine-oplossing voor infusie (bv. infusieset) moet PVC-vrij polyethyleen zijn, of anders moet er glas gebruikt worden.

Het geneesmiddel moet gebruikt worden volgens de instructies in rubriek 6.6 en mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen.

## 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul: Carmustine Hikma heeft een voorgestelde houdbaarheid van 2 jaar indien correct bewaard.

Na reconstitutie en verdunning: Gebruiksklare infusie-oplossingen moeten bereid en toegediend worden in glazen of polypropyleen houders, beschermd tegen licht en warmte tot het einde van de toediening.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Amber type I glazen injectieflacon (30 ml) met 20 mm bromobutylrubber stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop, blauwe kunststof overzegel.

Oplosmiddel

Doorzichtige type I glazen injectieflacon (7 ml).

Eén verpakking bevat 1 injectieflacon met 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en 1 injectieflacon met 3 ml oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Carmustine poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen bewaarmiddel en is niet bedoeld als injectieflacon voor meerdere doses. De reconstitutie en verdere verdunningen moeten verricht worden onder aseptische voorwaarden.

- Het droge bevroren product bevat geen bewaarmiddelen en is alleen geschikt voor eenmalig gebruik. Het lyofilisaat kan er uitzien als een fijn poeder, maar kan door de omgang ermee zwaarder en klonteriger worden dan het fijne poederige lyofilisaat als gevolg van de mechanische instabiliteit van het gevriesdroogde koekje. De aanwezigheid van een oliefilm kan

wijzen op het smelten van het geneesmiddel. Bij opslag van Carmustine Hikma bij temperaturen boven 27°C kan het middel vloeibaar worden, omdat carmustine een lage smeltemperatuur heeft. Er vormt zich dan een oliëfilm op de bodem van de injectieflacon die wijst op de afbraak van carmustine. Zulke injectieflacons mogen niet meer gebruikt worden. Gebruik dit product niet als het product vloeibaar is geworden.

Dit geneesmiddel mag niet meer gebruikt worden. Wanneer het niet duidelijk is of het product correct gekoeld is, moet u onmiddellijk elke afzonderlijke injectieflacon in de doos controleren. Houd bij deze controle de injectieflacon in een sterk licht.

Reconstitutie en verdunning van het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Los carmustine (100 mg poeder) op met 3 ml van het meegeleverde steriele gekoelde ethanoloplosmiddel in de primaire verpakking (bruine glazen injectieflacon). Carmustine moet volkomen opgelost zijn in ethanol voordat er steriel water voor injectie wordt toegevoegd.

Voeg dan aseptisch 27 ml steriel water voor injectie toe aan de alcoholoplossing. De 30 ml voorraadoplossing moet zorgvuldig worden gemengd. Reconstitutie zoals aanbevolen, levert een heldere, kleurloze tot lichtgele voorraadoplossing op. De 30 ml voorraadoplossing moet onmiddellijk verdund worden door deze toe te voegen aan hetzij 500 ml 5% glucose of 500 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie in glazen houders. De 530 ml verdunde oplossing (dus de gebruiksklare oplossing) moet ten minste 10 seconden gemengd worden vóór toediening. De gebruiksklare oplossing moet toegediend worden over 1-2 uur en de toediening moet binnen 4 uur na de reconstitutie van het product voltooid worden. De infusie moet toegediend worden aan de hand van een PVC-vrije PE infusieset.

Tijdens de toediening van het geneesmiddel moet de houder bestaan uit geschikt glas. Verder moet de gebruiksklare oplossing beschermd worden tegen licht (bv. aluminiumfolie gewikkeld rond de houder van de gebruiksklare oplossing) en liefst bij temperaturen onder 20°C bewaard worden omdat carmustine sneller wordt afgebroken bij hogere temperaturen.

Bij infusie van carmustine in minder dan één uur kan hevige pijn en branderig gevoel ontstaan op de aanprikplaats (zie rubriek 4.2).

De richtlijnen voor de veilige verwerking en afvalverwerking van antineoplastica moeten in acht genomen worden.

- Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van cytostatische geneesmiddelen. Accidenteel contact moet tot elke prijs vermeden worden. Dit omvat de geschikte voorzorgen (zoals handschoenen) en handen wassen met zeep en water na het hanteren van het product.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B  
2705-906 Terrugem SNT, Portugal  
Tel.: +351 219608410  
Fax: +351 219615102  
e-mail: portugalgeral@hikma.com

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 130045

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**