

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg carmustine.

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat 1 ml oplossing 33,3 mg carmustine.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon met oplosmiddel bevat 3 ml propylgeenglycol (overeenkomend met 3,1125 g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Poeder: Lichtgeel poeder met kleine hoeveelheden gedroogde vlokken of in de vorm van een droge stijve massa.

Oplosmiddel: kleurloze heldere, viskeuze vloeistof.

De pH en osmolariteit van de gebruiksklare oplossingen voor infusie zijn:

pH: 4,0 tot 6,8, hetzij verdund met fysiologische zoutoplossing hetzij met 5% dextroseoplossing.

Osmolariteit: 320 tot 390 mOsmol/l (indien verdund in dextrose 50 mg/ml [5%] oplossing voor injectie) of in natriumchloride 9 mg/ml [0,9%] oplossing voor injectie)

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als enkelvoudig middel is carmustine geïndiceerd als palliatieve behandeling. In een vastgestelde combinatiebehandeling met andere goedgekeurde chemotherapeutische middelen is carmustine geïndiceerd bij het volgende:

- Hersentumoren – glioblastomen, medulloblastomen, astrocytomen en gemetastaseerde hersentumoren.
- Multipel myeloom – in combinatie met een glucocorticoïden zoals prednison.
- Ziekte van Hodgkin – als secundaire behandeling in combinatie met andere goedgekeurde geneesmiddelen bij patiënten met recidief tijdens primaire behandeling, of die geen respons vertonen op de primaire behandeling.
- Non-hodgkinlymfomen – als secundaire behandeling in combinatie met andere goedgekeurde geneesmiddelen bij patiënten met recidief tijdens primaire behandeling, of die geen respons vertonen op de primaire behandeling.

- Tumoren in het maag-darmkanaal
- Maligne melanoom wanneer gebruikt in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen.
- Conditionering vóór autologe hematopoïetische stamceltransplantatie (SCT) bij kwaadaardige hematologische ziekten (hodgkin-/non-hodgkinlymfoom).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Carmustine moet worden toegediend door specialisten met ervaring op het gebied van chemotherapie en onder passend medisch toezicht.

Dosering

Begindosering

De aanbevolen dosering carmustine als een enkel middel bij niet eerder behandelde patiënten is 150 tot 200 mg/m² intraveneus om de 6 weken. Dit kan worden gegeven als één enkele dosis of worden verdeeld over twee achtereenvolgende dagen in dagelijkse infusies van 75 tot 100 mg/m².

Bij gebruik van carmustine in combinatie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen of bij patiënten bij wie de beenmergreserve verminderd is, moeten de doses worden aangepast op basis van het hematologische profiel van de patiënt, zoals hieronder is aangegeven.

Controle en daaropvolgende doses

Een herhaalkuur van carmustine mag niet worden gegeven tot de bloedbestanddelen in de bloedsomloop zijn genormaliseerd tot aanvaardbare waarden (bloedplaatjes boven 100.000/mm³, leukocyten boven 4000/mm³). Dit is doorgaans na zes weken. Het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd en herhaalkuren mogen niet binnen zes weken worden gegeven vanwege vertraagde hematologische toxiciteit.

De doses na de begindosering moeten worden aangepast op basis van de hematologische respons van de patiënt op de voorafgaande dosering, bij zowel monotherapie als bij combinatietherapie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen. Het volgende schema dient als leidraad voor dosisaanpassing:

Tabel 1

<i>Nadir na voorafgaande dosis</i>		<i>Toe te dienen percentage van de voorafgaande dosis</i>
<i>Leukocyten/mm³</i>	<i>Bloedplaatjes/mm³</i>	
>4000	>100.000	100%
3000 – 3999	75.000 – 99.999	100%
2000 – 2999	25.000 – 74.999	70%
<2000	<25.000	50%

In het geval dat het nadir na de begindosering niet in dezelfde rij valt voor leukocyten en bloedplaatjes (bijv. leukocyten >4000 en bloedplaatjes <25.000), moet de waarde worden gebruikt, die het laagste percentage van de voorafgaande dosis geeft (bijv. bloedplaatjes <25.000, dan wordt maximaal 50% van de voorafgaande dosis gegeven).

Conditioneringsregime vóór SCT

Carmustine wordt toegediend in combinatie met andere chemotherapeutische middelen bij patiënten met hematologische maligniteiten vóór SCT met een intraveneuze dosis van 300 – 600 mg/m².

Bijzondere populaties

Patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis carmustine verminderd worden afhankelijk van de glomerulaire filtratiesnelheid.

Ouderen

In het algemeen moet voor oudere patiënten de dosis voorzichtig geselecteerd worden; doorgaans wordt onderaan in het dosisbereik gestart wegens de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie, en rekening houdend met andere aandoeningen of andere behandelingen met geneesmiddelen.

Omdat bejaarde patiënten een hogere kans hebben een verminderde nierwerking te hebben, moet men zorgvuldig zijn bij de dosisselectie, moet de nierwerking onder toezicht worden gehouden en moet de dosis dienovereenkomstig verlaagd worden.

Kinderen en jongeren

Carmustine is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren van tot 18 jaar (zie rubriek 4.3) vanwege het hoge risico op longtoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.

De gebruiksklare oplossing voor infusie moet dan onmiddellijk worden toegediend met een infuus over een periode van één tot twee uur, beschermd tegen licht. De infusie mag niet korter dan een uur duren, anders kunnen brandwonden en pijn optreden op de injectieplaats. De injectieplaats moet worden bewaakt tijdens het toedienen.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere nitroso-ureumverbindingen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Ernstige beenmergdepressie of myelosuppressie.
- Ernstige (terminale) nierinsufficiëntie.
- Kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn gevallen van longtoxiciteit gekenmerkt door longinfiltraten en/of -fibrose gerapporteerd met een frequentie oplopend tot 30%. Dit kan binnen drie jaar na behandeling optreden. De frequentie waarmee de bijwerking optreedt lijkt dosisgerelateerd te zijn, waarbij cumulatieve doses van 1200-1500 mg/m² gepaard gaan met een verhoogde kans op longfibrose. Risicofactoren zijn onder meer roken, de aanwezigheid van een luchtwegaandoening, reeds bestaande radiologische afwijkingen, sequentiële of gelijktijdige bestraling van de borstkas en associatie met andere agentia die longbeschadiging veroorzaken. Er moet op baseline longfunctieonderzoek en röntgenonderzoek van de borstkas worden uitgevoerd samen

met regelmatige longfunctietests tijdens de behandeling. Met name patiënten met een aanvangswaarde lager dan 70% van de voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) of koolmonoxide-diffusiecapaciteit (DLCO) lopen een verhoogd risico.

Bij patiënten die carmustine hebben gekregen in de kindertijd of puberteit zijn gevallen van longfibrose met extreem vertraagde aanvang (tot 17 jaar na de behandeling) beschreven.

Gebruik van carmustine bij kinderen en jongeren < 18 jaar is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3.

Daarnaast moeten de lever- en nierfunctie vóór de behandeling worden gecontroleerd en tijdens de therapie regelmatig worden gemonitord (zie rubriek 4.8).

Er is een toegenomen risico op longtoxiciteiten gemeld bij conditioneringsregimes en SCT bij vrouwen. Tot op heden is dit toegenomen risico beschreven voor de behandeling zelf, inclusief het conditioneringsregime zonder carmustine (bijv. TBI of busulfan, cyclofosfamide) of met carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan of CBV: cyclofosfamide, carmustine en etoposide).

Behandeling met hoge dosis carmustine (in het bijzonder bij 600 mg/m) vóór hematopoëtische stamceltransplantatie heeft aangetoond het risico op incidentie en ernst van longtoxiciteiten te vergroten. Daarom moet het gebruik van carmustine bij patiënten met andere risico's op longtoxiciteiten worden afgewogen tegen de risico's.

Behandeling met hoge doses

Behandeling met hoge doses carmustine vergroot het risico en de ernst van infecties, hart-, lever-, maag-darm- en niertoxiciteiten alsook zenuwstelselaandoeningen en elektrolytverstoringen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie).

Comorbiditeiten en slechte ziektestatus

Patiënten met comorbiditeiten en slechtere ziektestatus hebben een groter risico op bijwerkingen. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten.

Carmustine is kankerverwekkend bij ratten en muizen in lagere doses dan de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van lichaamsoppervlakte.

Beenmergtoxiciteit

Vertraagde en cumulatieve beenmergtoxiciteit is een vaak voorkomende en ernstige toxische bijwerking van carmustine. Het volledige bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd gedurende ten minste zes weken na een dosis. In geval van een verminderd aantal bloedplaatjes, leukocyten of erythrocyten in de bloedsomloop als gevolg van eerdere chemotherapie of een andere oorzaak, moet de dosis worden aangepast, zie tabel 1, rubriek 4.2. Daarnaast moet de lever-, nier- en longwerking regelmatig onderzocht worden en onder toezicht gehouden worden tijdens de behandeling met carmustine (zie rubriek 4.8). Herhaaldoses carmustine mogen niet vaker dan om de zes weken worden gegeven.

Myelosuppressie komt vaak voor en begint 7 – 14 dagen na toediening met herstel 42 – 56 dagen na toediening. De myelosuppressie is dosis- en cumulatieve dosisgerelateerd, en vaak bifasisch. Trombocytopenie is over het algemeen meer uitgesproken dan leukopenie, maar beiden zijn dosisbeperkende bijwerkingen. Anemie komt vaak voor, maar is meestal minder uitgesproken.

De beenmergtoxiciteit van carmustine is cumulatief en daarom moet een dosisaanpassing worden overwogen op basis van de laagste waarden (nadir) van het bloedbeeld van voorafgaande doses (zie rubriek 4.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste zes maanden na de behandeling om te voorkomen dat ze tijdens deze periode zwanger raken.

Mannelijke patiënten moeten worden geadviseerd passende anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens en gedurende ten minste zes maanden na de behandeling met carmustine (zie rubriek 4.6).

Carmustine Glenmark bevat propyleenglycol

Propyleenglycol in dit geneesmiddel kan dezelfde effecten hebben als het drinken van alcohol en kan de kans op bijwerkingen verhogen.

Gebruik dit geneesmiddel niet bij kinderen van jonger dan 5 jaar oud.

Gebruik dit geneesmiddel enkel indien aanbevolen door een arts. Uw arts kan extra controles uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel neemt.

Parenterale toediening

De intra-arteriële compatibiliteit is niet getest. Ernstige weefselschade kan verwacht worden in gevallen van onbedoelde intra-arteriële toediening.

Experimentele rechtstreekse injectie van carmustine in de halsslagader is gelinkt aan oculaire toxiciteit.

Tijdens toediening van carmustine kunnen zich reacties op de toedieningsplaats voordoen (zie rubriek 4.8). Gezien de mogelijkheid op extravasatie, wordt nauw toezicht op de infusieplaats aanbevolen voor mogelijke infiltratie tijdens toediening. Een speciale methode voor het omgaan met extravasatie is momenteel niet bekend.

Onbedoeld contact van de gereconstitueerde infusie-oplossing met de huid heeft brandwonden en excessieve pigmentatie van de getroffen gebieden veroorzaakt.

Plaatselijke toxiciteit van het zachte weefsel door extravasatie van carmustine is gemeld. Infiltratie van carmustine kan zwelling, pijn, erytheem, verbranding en huidnecrose veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenytoïne en dexamethason

In combinatie met chemotherapeutische geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met een verminderde werking van anti-epileptische geneesmiddelen.

Cimetidine

Gelijktijdig gebruik met cimetidine leidt tot een vertraagd, ernstig, vermoedelijk, verhoogd toxisch effect van carmustine (door remming van het carmustinemetabolisme) of verhoogde myelotoxiciteit (bijv. leukopenie en neutropenie).

Digoxine

Gelijktijdig gebruik met digoxine leidt tot een vertraagd, matig, vermoedelijk, verlaagd effect van digoxine (door de verlaagde digoxineabsorptie).

Melfalan

Gelijktijdig gebruik met melfalan leidt tot een verhoogd risico op pulmonale toxiciteit.

Trombopenie en leukopenie kunnen verwacht worden wanneer gecombineerd met andere myelosuppressiva, bijv. methotrexaat, cyclofosfamide, procarbazine, chloormethine (stikstofmosterd), fluoro-uracil, vinblastine, actinomycine (dactinomycine), bleomycine, doxorubicine (adriamycine) – of bij patiënten wiens beenmergreserve uitgeput is omwille van de ziekte zelf of omwille van eerdere behandeling.

Er is een kans op kruisresistentie met andere alkylerende middelen, bijv. chloromethine en cyclofosfamide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste zes maanden na de behandeling om te voorkomen dat ze tijdens deze periode zwanger raken.

Mannelijke patiënten moeten worden geadviseerd passende anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens en gedurende ten minste zes maanden na de behandeling met carmustine.

Zwangerschap

Carmustine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

De veiligheid van het gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld en daarom moet het voordeel zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op toxiciteit. Carmustine is embryotoxisch bij ratten en konijnen en teratogeen bij ratten bij toediening in doses overeenkomend met de dosis voor mensen. Als carmustine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij carmustine gebruikt (krijgt), dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of carmustine/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Carmustine Glenmark is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding en gedurende zeven dagen na behandeling (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Carmustine kan de mannelijke vruchtbaarheid verminderen. Mannen moeten worden ingelicht over het mogelijke risico op onvruchtbaarheid en moeten zich laten voorlichten over vruchtbaarheid/gezinsplanning voorafgaand aan therapie met carmustine.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de gevolgen van het geneesmiddel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat duizeligheid een ongewenste bijwerking is die met dit geneesmiddel is gemeld en die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De tabel bevat bijwerkingen die zich tijdens de behandeling met dit geneesmiddel voordeden, maar die niet noodzakelijkerwijs een oorzakelijk verband met het geneesmiddel hebben. Omdat klinische proeven onder zeer specifieke omstandigheden worden uitgevoerd, komen de waargenomen frequenties van bijwerkingen mogelijk niet overeen met de in de klinische praktijk waargenomen frequenties. Bijwerkingen worden doorgaans vermeld als ze worden gemeld bij meer dan 1% van de patiënten in de productmonografie of hoofdonderzoeken en/of klinisch belangrijk worden bevonden. Wanneer er placebogecontroleerde onderzoeken beschikbaar zijn, worden bijwerkingen vermeld als de incidentie $\geq 5\%$ hoger is in de behandelingsgroep.

Een hoge dosis is gedefinieerd als $>200 \text{ mg/m}^2$.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende tabel omvat bijwerkingen van carmustine die zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie-indeling in volgorde van afnemende ernst:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
		Klinisch belangrijke bijwerkingen staan in <i>schuine druk</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Opportunistische infecties (waaronder met fatale afloop)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Acute leukemie, beenmergdysplasie - na langdurige behandeling.
	Niet bekend	Secundaire maligniteiten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie.
	Zeer vaak	<i>Myelosuppressie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reactie

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
		Klinisch belangrijke bijwerkingen staan in <i>schuine druk</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Ataxie, duizeligheid, hoofdpijn.
	Vaak	Encefalopathie (bij hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend).
	Niet bekend	Sierpijn, status epilepticus, insulten, epilepsie met tonisch-clonische aanvallen ('grote aanval').
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire toxiciteiten, voorbijgaand rood worden van de conjunctiva en wazig zicht als gevolg van retinale bloedingen.
	Zelden	Neuroretinitis
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie (bij hooggedoseerde therapie).
	Niet bekend	Tachycardie, pijn op de borst
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Flebitis
	Zelden	Veneuze occlusie (bij hooggedoseerde therapie).
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	<i>Pulmonale toxiciteit¹, interstitiële fibrose (bij langdurige therapie en cumulatieve dosis* > 1400 mg/m²) Pneumonitis (voor doses >450 mg/m²).</i>
	Zelden	<i>Interstitiële fibrose (met lagere doses).</i>
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	<i>Misselijkheid en braken, ernstig; emetogeen potentieel > 250 mg/m² medium-hoog; begint binnen 2-4</i>

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
		Klinisch belangrijke bijwerkingen staan in <i>schuine druk</i>
		<i>uur na toediening en duurt 4-6 uur</i>
	Vaak	Anorexie, constipatie, diarree, stomatitis.
	Zelden	Gastro-intestinale bloeding
	Niet bekend	Neutropenische enterocolitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, reversibel, vertraagd tot 60 dagen na toediening (bij hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend) die zich manifesteert door: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubine, reversibele toename - alkalische fosfatase, reversibele toename - SGOT, reversibele toename.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	<i>Gevaar voor extravasatie: blaartrekkend</i>
	Zeer vaak	Dermatitis met topisch gebruik verbetert met verminderde concentratie van samengesteld product, tijdelijke hyperpigmentatie na accidenteel huidcontact.
	Vaak	Alopecia, flushing (rood worden van de huid, neemt toe met toedieningstijden korter dan 1-2 uur), reactie op injectieplaats.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
		Klinisch belangrijke bijwerkingen staan in <i>schuine druk</i>
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierfalen, azotemie, daling in niervolume
	Zelden	<i>Renale toxiciteit</i>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Gynaecomastie.
	Niet bekend	Onvruchtbaarheid, teratogenese.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Brandend gevoel op de injectieplaats
	Zeer zelden	Tromboflebitis

¹ Longtoxiciteit deed zich ook voor als pneumonitis en interstitiële longziekte in de post-marketingervaring.

* Een verhoogd risico op pulmonale toxiciteiten bij behandeling met conditioneringsregimes en HPCT voor vrouwen is gemeld. Tot nu toe is dit verhoogde risico beschreven voor de behandeling zelf, inclusief conditioneringsregimes zonder carmustine (bijv. 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 7-14 dagen na toediening en herstelt 42- 56 dagen na toediening. De myelosuppressie is gerelateerd aan de dosis en cumulatieve dosis, en is vaak bifasisch. Trombocytopenie is doorgaans meer uitgesproken dan leukopenie, maar beide zijn dosisbeperkende bijwerkingen. Anemie komt vaak voor maar is doorgaans minder uitgesproken.

Oogaandoeningen

Snelle intraveneuze infusie kan binnen 2 uur leiden tot conjunctivale bloeding, wat ongeveer 4 uur duurt.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Longfibrose (met fatale afloop), longinfiltratie

Bij tot 30% van de patiënten is pulmonale toxiciteit waargenomen. In gevallen waarbij pulmonale toxiciteit vroeg begon (binnen 3 jaar na de behandeling), traden longinfiltraten en/of longfibrose op, waarvan sommige fataal waren. De patiënten waren tussen de 22 maanden en 72 jaar oud. Risicofactoren zijn onder meer roken, een luchtwegaandoening, bestaande radiologische afwijkingen, sequentiële of gelijktijdige bestraling van de borstkas en combinatie met andere werkzame stoffen die longbeschadiging kunnen veroorzaken. De incidentie van bijwerkingen is waarschijnlijk dosisgerelateerd; cumulatieve doses van 1200-1500 mg/m² zijn in verband gebracht met een verhoogde kans op longfibrose. Tijdens de behandeling moeten regelmatig longfunctietests (FVC, DLCO) worden gedaan. Patiënten die in deze tests een uitgangswaarde van <70% van de verwachte geforceerde vitale capaciteit (FVC) of koolmonoxide- diffusiecapaciteit (DLCO) hebben, lopen een verhoogd risico.

Bij patiënten die carmustine in de kinderjaren of adolescentie hebben gekregen zijn gevallen van zeer vertraagd optredende longfibrose (tot 17 jaar na de behandeling) beschreven.

Uit langdurige follow-upobservatie van 17 patiënten die hersentumoren in de kinderjaren hadden overleefd, bleek dat 8 van hen bezweken waren aan longfibrose. Twee van deze acht patiënten overleden binnen de eerste 3 jaar van behandeling en 6 van de 8 patiënten overleden 8-13 jaar na behandeling. De mediane leeftijd van patiënten die overleden tijdens de behandeling was 2,5 jaar (1-12 jaar), de mediane leeftijd van langetermijnoverlevenden tijdens de behandeling was 10 jaar (5-16 jaar). Alle patiënten jonger dan 5 jaar op het moment van de behandeling overleden aan longfibrose; noch de dosis carmustine, noch een aanvullende dosis vincristine of spinale bestraling had invloed op de fatale afloop.

Bij alle resterende overlevenden die beschikbaar waren voor follow-up werd longfibrose vastgesteld. Het gebruik van carmustine is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren van <18 jaar. Zie rubriek 4.3.

Pulmonale toxiciteit manifesteerde zich ook als pneumonitis en interstitiële longziekte in de fase na het in de handel brengen van het geneesmiddel. Pneumonitis wordt gezien voor doses >450 mg/m² en interstitiële longziekte wordt gezien met langdurige therapie en cumulatieve dosis > 1400 mg/m²

Emetogeen potentieel

Het emetogene potentieel is hoog bij doses >250 mg/m² en hoog tot matig bij doses ≤250 mg/m². Misselijkheid en braken zijn ernstig en beginnen 2-4 uur na toediening en duren 4-6 uur.

Renale toxiciteit

Renale toxiciteit is zeldzaam, maar treedt op bij cumulatieve doses < 1000 mg/m². Veranderingen in de nierfunctie met verminderd niervolume, progressieve azotemie en nierfalen werden gemeld na hoge cumulatieve doses en na behandeling op lange termijn met carmustine en verwante nitroso-urea. Nierinsufficiëntie werd eveneens af en toe waargenomen na lage totale doses.

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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Het belangrijkste symptoom van intoxicatie is myelosuppressie. Bovendien kunnen de volgende ernstige bijwerkingen optreden:

levernecrose, interstitiële pneumonitis, encefalomyelitis.

Er is geen speciaal antidotum beschikbaar. Er zijn geen bekende myelobeschermende middelen. Beenmergtransplantatie kan een doeltreffende maatregel zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, alkylerende middelen, nitroso-ureumverbindingen, ATC-code: L01AD01

Werkingsmechanisme

Carmustine (1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitroso-urea) is een niet-specifiek voor de celcyclusfase, antineoplastisch middel van het nitroso-ureumtype dat via meerdere mechanismen tumorcytotoxiciteit vertoont. Als alkyleringsmiddel kan het reactieve plaatsen op nucleoproteïnen alkyleren en zo verstrend inwerken op de DNA- en RNA-synthese en het DNA-herstel. Het kan verknoppingen tussen DNA-strengen vormen, wat DNA-replicatie en -transcriptie voorkomt. Daarnaast is bekend dat carmustine lysineresten aan eiwitten carbamoyleert, waardoor irreversibele inactivering van enzymen zoals glutathionreductase plaatsvindt. In zijn werking tegen tumoren wordt de carbamoylerende activiteit van carmustine doorgaans als minder significant beschouwd dan de alkylerende activiteit, maar carbamoylering kan dienen om DNA-herstel te remmen.

Farmacodynamische effecten

De antineoplastische en toxische activiteiten van carmustine kunnen worden veroorzaakt door zijn metabolieten. Carmustine en verwante nitroso-ureumverbindingen zijn onstabiel in waterige oplossingen en breken spontaan af tot reactieve tussenproducten die in staat zijn tot alkylering en carbamoylering. De alkylerende tussenproducten zouden verantwoordelijk zijn voor de antitumorwerking van carmustine. De meningen zijn echter verdeeld over de rol van de carbamoylerende tussenproducten als mediators van de biologische effecten van de nitroso-ureumverbindingen. Aan de ene kant is gemeld dat de carbamoylerende activiteit bijdraagt aan de cytotoxische eigenschappen van de moedergeneesmiddelen door remming van DNA-herstelenzymen. Aan de andere kant is gespeculeerd dat de carbamoylerende verbindingen enkele van de toxische effecten van carmustine kunnen mediëren.

Carmustine passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière vanwege zijn lipofiele aard.

Pediatrie patiënten

Carmustine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het risico op pulmonale toxiciteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Intraveneus toegediend carmustine wordt snel afgebroken. Na 15 minuten is er geen intacte stof meer detecteerbaar. Vanwege de goede vetoplosbaarheid en het ontbreken van ionisatie bij de fysiologische pH wordt carmustine zeer goed getransporteerd door de bloed-hersenbarrière. De radioactiviteitsniveaus in de cerebrospinale vloeistof zijn ten minste 50% hoger dan de gelijktijdig in plasma gemeten radioactiviteitsniveaus. De kinetiek van carmustine bij mensen wordt gekenmerkt door een tweekamermodel. Na de intraveneuze infusie in 1 uur daalt de plasmaspiegel van carmustine op bifasische wijze. De halfwaardetijd α is 1-4 minuten en de halfwaardetijd β is 18-69 minuten.

Biotransformatie

Aangenomen wordt dat de antineoplastische en toxische activiteit van carmustine wordt veroorzaakt door de metaboliëten.

Eliminatie

Ongeveer 60-70% van een totale dosis wordt in 96 uur uitgescheiden in de urine en ongeveer 10% als CO₂ via de ademhaling. Wat met de resterende 20-30% gebeurt, is nog niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carmustine was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen in doseringen overeenkomend met de dosering voor mensen. Carmustine had invloed op de vruchtbaarheid van mannetjesratten in doses hoger dan de dosis voor mensen. Carmustine, in klinisch relevante dosisniveaus, was carcinogeen bij ratten en muizen, met een uitgesproken stijging in incidentie van tumoren.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Geen hulpstoffen.

Oplosmiddel

Propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De infusieoplossing is instabiel in houders van polyvinylchloride (PVC). De carmustine-oplossing kan alleen worden toegediend uit glazen flessen of polypropyleen containers, met behulp van een PVC-vrije infusieset.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na reconstitutie en verdunning

Vanuit microbiologisch standpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

Nadat reconstitutie is aanbevolen, is carmustine voor injectie gedurende 480 uur stabiel bij koeling (2 – 8°C) en 24 uur bij kamertemperatuur (25°C ± 2°C) in een glazen container. Inspecteer de gereconstitueerde injectieflacons op de vorming van kristallen voorafgaand aan het gebruik ervan. Als er kristallen worden waargenomen, kunnen ze opnieuw worden opgelost door de injectieflacon al schuddend tot kamertemperatuur op te warmen.

De gereconstitueerde oplossing, verder verdund tot 500 ml met natriumchloride voor injectie of 5% dextrose voor injectie, in glazen of polypropyleen containers, is fysiek en chemisch stabiel voor 8 uur bij 25°C ± 2°C wanneer het beschermd is tegen licht.

Deze oplossingen zijn ook stabiel tot 48 uur bij koeling (2°C-8°C) en een bijkomende 6 uur bij 25°C ± 2 °C, wanneer beschermd tegen licht.

De oplossing moet tegen het licht beschermd worden tot het einde van de toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

De injectieflacon en ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdere verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Type I amberkleurige glazen injectieflacon (30 ml) met een donkergrijze broombutyl rubberen stop en verzegeld met een polypropyleen dop.

Oplosmiddel

Type I doorzichtige glazen injectieflacon (5 ml) met een grijze broombutyl rubberen stop en verzegeld met een polypropyleen dop.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel bevat geen bewaarmiddel en is niet bedoeld als injectieflacon voor meervoudige doses. Reconstitutie en verdere verdunningen moeten onder aseptische condities uitgevoerd worden.

De bewaring van carmustine bij een temperatuur van 27°C of hoger kan leiden tot het vloeibaar worden van de stof, aangezien carmustine een laag smeltpunt heeft (ongeveer 30,5°C tot 32,0°C). Een indicatie voor ontbinding is het verschijnen van een olielaag onderaan de injectieflacon, die zichtbaar is wanneer de flacon in fel licht wordt gehouden. Dit geneesmiddel mag niet verder gebruikt worden. Er kunnen fysieke verschijnselen van scherpe vlokken in de ongeopende injectieflacon te zien zijn of een stijve massa, echter zonder enige afbraak van carmustine.

Reconstitutie en verdunning voor elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

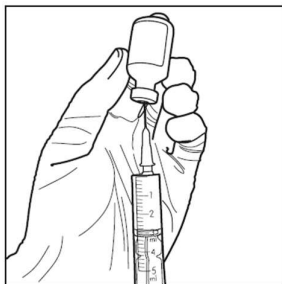
Los het carmustine (100 mg poeder) met 3 ml van het meegeleverde steriele oplosmiddel (injectie met propyleenglycol) op tot een heldere oplossing is bereikt.

Gebruik de propyleenglycol injectieflacon voor de reconstitutie enkel nadat de kamertemperatuur is bereikt en gebruik de naald voor grovere poriën (kleiner dan 22 gauge) om het oplosmiddel uit de injectieflacon op te trekken. Hieronder volgen stapsgewijze instructies voor reconstitutie.

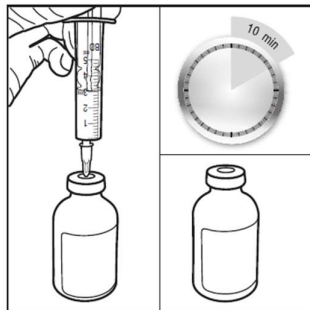
Stap 1: Haal beide flacons uit de doos en laat ze op kamertemperatuur komen. **(Minimaal 10 minuten).**



Stap 2: Trek aseptisch **3 ml steriel oplosmiddel** uit de flacon met behulp van een steriele spuit. Zorg ervoor dat het volledige steriele oplosmiddel (3 ml) in de spuit wordt getrokken.



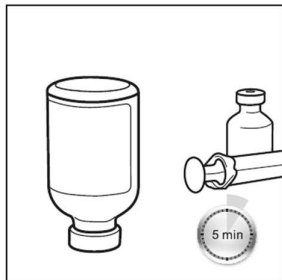
Stap 3: Injecteer het steriele oplosmiddel in de flacon met 100 mg carmustine en **laat het product minimaal 10 minuten vochtig worden.**



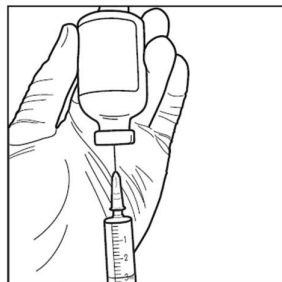
Stap 4: Draai de flacon rond (in een cirkelvormige beweging) **gedurende minimaal 60 seconden zonder onderbreking**, zodat de heldere oplossing ontstaat.



Stap 5: Houd de gereconstitueerde flacon gedurende 5 minuten ondersteboven.



Stap 6: Trek de gereconstitueerde oplossing aseptisch uit de flacon, maar dan wel ondersteboven. Bereid de oplossing voor infusie voor na verdere verdunning.



Elke ml van de gereconstitueerde oplossing zal 33,3 mg carmustine bevatten.

Reconstitutie, zoals aanbevolen, resulteert in een gelige oplossing.

De gereconstitueerde oplossing moet verder verdund worden tot 500 ml ofwel met een injectie met 0,9% natriumchloride ofwel met een injectie met 5% dextrose. De resulterende oplossing bevat een definitieve concentratie van 0,2 mg/ml carmustine die beschermd tegen het licht moet worden bewaard.

Inspecteer de gereconstitueerde injectieflacons op de vorming van kristallen voorafgaand aan het gebruik ervan. Als er kristallen worden waargenomen, kunnen ze opnieuw worden opgelost door de injectieflacon al schuddend tot kamertemperatuur op te warmen. Gereconstitueerde injectieflacons moeten visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring voordat ze toegediend kunnen worden.

De gebruiksklare oplossing moet worden toegediend over 1-2 uur, beschermd tegen licht. Het toedienen moet binnen 3 uur na reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel worden beëindigd.

Infusie van carmustine in minder dan een uur kan intense pijn en een branderig gevoel op de injectieplaats geven (zie rubriek 4.2).

De infusie moet worden toegediend met een PVC-vrije PE-infusieset.

De richtlijnen voor veilig gebruik en veilige verwijdering van antineoplastische middelen moeten in acht worden genomen.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 123151

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 augustus 2019

Datum van verlenging van de vergunning: 17 april 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.2, 4.8, en 6.6: 7 maart 2025.