

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carmustine Accord 100 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon 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 met bekend effect

Elke flacon met oplosmiddel bevat 3 ml watervrije ethanol (overeenkomend met 2,37 g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Poeder: Bleekgele, droge vlokken of droge, gestolde massa.

Oplosmiddel: Heldere, kleurloze oplossing.

De pH en osmolaliteit van de verdunde, gebruiksklare oplossingen voor infusie zijn

pH: 3,2 tot 7,0 [verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie].

Osmolaliteit: 340 tot 400 mOsmol/kg [verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie].

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Carmustine is werkzaam bij de volgende maligne neoplasmata, als op zichzelf staand middel of in combinatie met andere antineoplastische middelen en/of behandelingen (radiotherapie, chirurgie):

- Hersentumoren (glioblastoom, hersenstamglioom, medulloblastoom, astrocytoom en ependymoom), hersenmetastasen
- Als secundaire behandeling van non-Hodgkin-lymfomen en de ziekte van Hodgkin
- Tumoren van het maag-darmkanaal
- Maligne melanoom indien gebruikt in combinatie met andere antineoplastische middelen
- Als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan autologe hematopoëtische voorloperceltransplantatie (HPCT) bij maligne hematologische ziekten (ziekte van Hodgkin / non-Hodgkin-lymfoom).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

## Dosering:

### Startdoseringen

De aanbevolen dosis Carmustine Accord als een enkel middel bij niet eerder behandelde patiënten is 150 tot 200 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak 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/m<sup>2</sup>.

Bij gebruik van Carmustine Accord 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 Accord mag niet worden gegeven tot de bloedbestanddelen in de bloedsomloop zijn genormaliseerd tot aanvaardbare waarden (bloedplaatjes boven 100.000/mm<sup>3</sup>, leukocyten boven 4000/mm<sup>3</sup>). 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>Leucocyten/mm<sup>3</sup></i>	<i>Bloedplaatjes/mm<sup>3</sup></i>	
>4.000	>100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
<2.000	<25.000	50%

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).

Er gelden geen beperkingen voor de duur van de carmustinetherapie. In het geval dat de tumor ongeneeslijk blijft of er ernstige of onverdraagbare bijwerkingen optreden, moet de carmustinetherapie worden stopgezet.

### *Conditioneringsbehandeling voorafgaand aan HPCT*

Voorafgaand aan HPCT wordt aan patiënten met maligne hematologische aandoeningen carmustine gegeven in combinatie met andere chemotherapeutische middelen in een intraveneuze dosering van 300 - 600 mg/m<sup>2</sup>.

## Speciale patiëntengroepen

### Pediatrische patiënten

Carmustine is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten van <18 jaar (zie rubriek 4.3)

### Ouderen

In het algemeen moet bij vaststelling van de dosis voor een oudere patiënt voorzichtigheid worden betracht, doorgaans door te starten aan de lage kant van het dosisbereik in verband met de grotere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en door rekening te houden met gelijktijdige ziekte of behandeling met andere geneesmiddelen. Omdat oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, is voorzichtigheid geboden bij vaststelling van de dosis en moet de glomerulaire

filtratiesnelheid worden gecontroleerd en op basis daarvan de dosis worden verlaagd.

#### Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis Carmustine Accord worden verlaagd als de glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd is.

#### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.

Na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde steriele oplosmiddel (flacon van 3 ml) moet een oplossing worden bereid door toevoeging van nog eens 27 ml steriel water voor injecties. Dit resulteert in een gelige stamoplossing. De stamoplossing moet verder worden verdund met 500 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met 500 ml van 5% glucoseoplossing voor injectie.

De resulterende gebruiksklare oplossing voor infusie moet dan onmiddellijk worden toegediend door intraveneuze druppelinfusie in een periode van een tot twee uur en beschermd tegen licht. De infusieduur mag niet korter zijn dan een uur, anders ontstaat er een branderig gevoel en pijn op de injectieplaats. De injectieplaats moet tijdens de toediening worden gecontroleerd.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), of voor andere nitroso-ureumverbindingen.
- Ernstige beenmergdepressie.
- Ernstige (terminale) nierinsufficiëntie.
- Kinderen en adolescenten
- Borstvoeding

### **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 3 jaar na behandeling optreden en lijkt dosisgerelateerd te zijn, waarbij cumulatieve doses van 1200-1500 mg/m<sup>2</sup> 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. Patiënten met een aanvangswaarde lager dan 70% van de voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) of koolmonoxide-diffusiecapaciteit (DLCO) lopen een verhoogd risico.

Er is bij vrouwen een verhoogd risico op longtoxiciteit gemeld bij conditionerende behandelingen en HPCT. Tot nu toe wordt dit verhoogde risico beschreven bij de behandeling zelf, waaronder ook conditionerende behandelingen zonder carmustine (bijv. TBI of busulfan- 5 cyclofosfamide) of behandelingen met carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan of CBV: cyclofosfamide, carmustine en etoposide).

Bij behandelingen met een hoge dosis carmustine (vooral bij een dosis van 600 mg/m<sup>2</sup>) voorafgaand aan een hematopoëtische stamceltransplantatie is aangetoond dat het risico op een verhoogde incidentie en ernst van de longtoxiciteit toeneemt. Bij patiënten met andere risico's op longtoxiciteit moet daarom het gebruik van carmustine afgewogen worden tegen de risico's.

Behandelingen met een hoge dosis carmustine vergroten het risico op en de ernst van infecties, de toxiciteit voor hart, lever, maag-darmkanaal en nieren, aandoeningen van het zenuwstelsel en afwijkende elektrolytwaarden (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie)

Patiënten met comorbiditeiten en een ernstiger ziekte-toestand hebben een verhoogd risico op bijwerkingen. Hier moet vooral bij oudere patiënten rekening mee gehouden worden.

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

Neutropene enterocolitis kan optreden als bijwerking van de behandeling met chemotherapeutische middelen.

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

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. De lever-, nier- en longfunctie moeten worden getest en tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8). Herhaaldoses Carmustine Accord mogen niet vaker dan om de zes weken worden gegeven. 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).

Directe toediening van carmustine in de halsslagader wordt beschouwd als experimenteel en is in verband gebracht met oculaire toxiciteit.

#### Waarschuwing in verband met hulpstoffen:

Dit middel bevat 2,37 g alcohol (ethanol) per oplosmiddelflacon van 3 ml. De toediening van een dosis van 600 mg/m<sup>2</sup> van dit geneesmiddel aan een volwassene met een gewicht van 70 kg zou een blootstelling aan ethanol van 365,66 mg/kg tot gevolg hebben, waarbij de concentratie van alcohol in het bloed (BAC) met ongeveer 60,94 mg/100 ml zou stijgen. Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt, dan is de BAC meestal ongeveer 50 mg/100 ml. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen met bijv. propyleenglycol of ethanol kan dus leiden tot accumulatie van ethanol en daardoor tot het optreden van bijwerkingen. Omdat dit geneesmiddel meestal langzaam gedurende 1-2 uur wordt toegediend, kunnen de bijwerkingen van de alcohol verminderd worden.

## **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).

### 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.

## **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 6 maanden na de behandeling om te voorkomen dat ze tijdens de behandeling zwanger raken.

Mannelijke patiënten moeten worden geadviseerd passende anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 6 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 (zie rubriek 5.3). Als Carmustine Accord wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij Carmustine Accord gebruikt (krijgt), dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of carmustine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Carmustine Accord 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**

Carmustine Accord heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de hoeveelheid alcohol in deze farmaceutische geneesmiddelen 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.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

MedDRA Systeem/Orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Acute leukemie, beenmergdysplasie - na langdurige behandeling
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
	Zeer vaak	Myelosuppressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Ataxie, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Encefalopathie (bij hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend)
	Niet bekend	Spierpijn, status epilepticus, insulten, epilepsie met tonische-clonische aanvallen
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire toxiciteiten, voorbijgaand rood worden van de conjunctiva en wazig zicht als gevolg van retinale bloedingen
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie, als gevolg van de alcohol in het oplosmiddel (bij hooggedoseerde therapie)
	Niet bekend	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Flebitis
	Zelden	Veneuze occlusie (bij hooggedoseerde therapie)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Pulmonale toxiciteit, interstitiële fibrose (bij langdurige therapie en cumulatieve dosis)* Pneumonitis
	Zelden	Interstitiële fibrose (met lagere doses)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Emetogeen potentieel Misselijkheid en braken - ernstig
	Vaak	Anorexie, constipatie, diarree, stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, reversibel, vertraagd tot 60 dagen na toediening (bij hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend) die zich manifesteert door: - bilirubine, reversibele toename - alkalische fosfatase, reversibele toename - SGOT, reversibele toename
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Dermatitis met topisch gebruik verbetert met verminderde concentratie van samengesteld product, hyperpigmentatie, voorbijgaand, met accidenteel huidcontact
	Vaak	Alopecia, flushing (rood worden van de huid, als gevolg van de alcohol in het oplosmiddel; neemt toe met toedieningstijden <1-2 uur), reactie op injectieplaats
	Niet bekend	Gevaar voor extravasatie: blaartrekkend
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Renale toxiciteit
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Gynaecomastie
	Niet bekend	Onvruchtbaarheid, teratogenese
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Elektrolyt afwijkingen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie)

\* Er is bij vrouwen een verhoogd risico op longtoxiciteit gemeld bij conditionerende behandelingen en HPCT. Tot nu toe wordt dit verhoogde risico beschreven bij de behandeling zelf, waaronder ook conditionerende behandelingen zonder carmustine (bijv. TBI of busulfan-cyclofosfamide) of behandelingen 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 met herstel 42-56 dagen na toediening. De myelosuppressie is gerelateerd aan de dosis en cumulatieve dosis, en is vaak bifasisch.

### 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/m<sup>2</sup> 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 of koolmonoxide-diffusiecapaciteit 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 hebben overleefd bleek dat 8 van hen bezweken 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/m<sup>2</sup> en interstitiële longziekte wordt gezien met langdurige therapie en cumulatieve dosis > 1400 mg/m<sup>2</sup>.

#### Emetogeen potentieel

Het emetogene potentieel is hoog bij doses >250 mg/m<sup>2</sup> en hoog tot matig bij doses ≤250 mg/m<sup>2</sup>. 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 voor cumulatieve doses < 1000 mg/m<sup>2</sup>.

### 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

Het belangrijkste symptoom van intoxicatie is myelosuppressie. Bovendien kunnen de volgende ernstige bijwerkingen optreden: levernecrose, interstitiële pneumonitis, encefalomyelitis. Er is geen speciaal antidotum beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Carmustine 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.

#### Pediatrische patiënten

Carmustine Accord 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  $\alpha$  is 1-4 minuten en de halfwaardetijd  $\beta$  is 18-69 minuten.

#### Biotransformatie



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

#### Eliminatie

Ongeveer 60-70% van een totale dosis wordt in 96 uur uitgescheiden in de urine en ongeveer 10% als CO<sub>2</sub> via de ademhaling. Het lot van de rest is onbepaald.

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

Carmustine was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen in doseringen overeenkomend met de dosis voor mensen. Carmustine had invloed op de vruchtbaarheid van mannetjesratten in doses hoger dan de dosis voor mensen. Carmustine was in klinisch relevante doseringen carcinogeen bij ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Geen hulpstoffen

#### Oplosmiddel

Watervrije ethanol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De intraveneuze oplossing is instabiel in houders van polyvinylchloride. Al het plastic dat in contact komt met de carmustineoplossing voor infusie (bijv. infuusset, enz.) moet pvc-vrij polyetheenplastic zijn, anders moet glas worden gebruikt.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

2 jaar.

#### Na reconstitutie (gereconstitueerde stamoplossing)

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde stamoplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8 °C.

#### Na verdunning (oplossing na verdunning voor infusie)

De chemische en fysische stabiliteit van de oplossing na verdunning voor infusie in 500 ml natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie, in glazen of polypropyleen containers, is aangetoond gedurende 4 uur bij 20 tot 25 °C wanneer het beschermd is tegen licht. Deze oplossingen zijn ook stabiel voor 24 uur\*\* in een koelkast (2 tot 8 °C) en een bijkomende 3 uur bij 20 tot 25 °C, wanneer beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt, tenzij opening, reconstitutie en verdunning op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

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

\*\*24 uur bewaartijd van de uiteindelijke, verdunde oplossing is de totale tijd dat carmustine is opgelost, inclusief de tijd dat het gereconstitueerd is in 3 ml ethanol en 27 ml water voor injecties.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na reconstitutie en verdere verdunning van het geneesmiddel.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

##### Poeder:

Amberkleurige glazen flacon (30 ml), verzegeld met een grijze, broombutylrubberen stop en een aluminium zegel met polypropyleen dop.

##### Oplosmiddel:

Heldere glazen flacon (5 ml), verzegeld met een met fluorotec gecoate, butylrubberen stop en een aluminium zegel met polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:

Verpakking bevat 1 flacon met 100 mg poeder en 1 flacon met 3 ml oplosmiddel

Verpakking bevat 10 flacons met 100 mg poeder en 10 flacons met 3 ml oplosmiddel

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het carmustinepoeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel en is niet bedoeld als een flacon met meerdere doses. Reconstitutie en verdere verdunningen moeten onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd.

De bewaring van carmustine bij een temperatuur van 28 °C of hoger kan leiden tot het vloeibaar worden van de stof, aangezien carmustine een laag smeltpunt heeft (ongeveer 28,0 tot 29,0 °C). Een indicatie voor ontbinding is het verschijnen van een olielaag onderaan de flacon, die zichtbaar is wanneer de flacon in fel licht wordt gehouden. Geneesmiddel van slechte kwaliteit mag niet verder gebruikt worden. Er kunnen fysieke verschijnselen van scherpe vlokken in de ongeopende flacon te zien zijn of een stijve massa, echter zonder enige afbraak van carmustine.

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

Los het carmustine (100 mg poeder) met 3 ml van het meegeleverde steriele gekoelde ethanoloplosmiddel op in de primaire verpakking (bruine glazen flacon). Carmustine moet volledig worden opgelost in ethanol voordat steriel water voor injecties wordt toegevoegd. De oplossing van het poeder kan drie minuten duren. Voeg dan aseptisch 27 ml steriel water voor injecties toe aan de alcoholoplossing. De 30 ml-stamoplossing moet grondig worden gemengd.

Elke ml van de gereconstitueerde stamoplossing zal 3,3 mg carmustine bevatten in 10% ethanol en zal een pH hebben van 4,0 tot 6,8.

Reconstitutie, zoals aanbevolen, geeft een gelige stamoplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

De 30 ml stamoplossing moet onmiddellijk verdund worden door de 30 ml stamoplossing toe te voegen aan ofwel 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of aan 500 ml 5% glucose-oplossing voor injectie.

De oplossing, gereconstitueerd zoals aanbevolen, moet worden toegediend over 1-2 uur.

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

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

Zwanger personeel mag dit geneesmiddel niet hanteren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

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

Carmustine Accord 100 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie RVG  
125824

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.7, 4.8: 5 mei 2023.