

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

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

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

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

Carmustine Teva bevat 100 mg carmustine per injectieflacon voor poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Na reconstitutie met 3 ml waterrijke ethanol en 27 ml water voor injectie (zie rubriek 6.6) bevat 1 ml oplossing 3,3 mg carmustine.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 3 ml waterrijke 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: lichtgele gelyofiliseerde vlokken of gestold poedermassa voor reconstitutie

Oplosmiddel: kleurloze heldere vloeistof

pH van de gebruiksklare oplossingen voor infusie: 4,0 tot 6,8

De osmolariteit van de gebruiksklare oplossingen voor infusie (verdund in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie) ligt tussen 360 - 390 mOsm/l.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Carmustine Teva is geïndiceerd bij volwassenen.

Carmustine Teva 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, astrocytoma en ependymoom), hersenmetastasen

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

- multipel myeloom (in combinatie met glucocorticoiden zoals prednisolon)
- als secundaire behandeling van de ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin-lymfomen
- als conditionerende behandeling voorafgaand aan een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij de behandeling van maligne hematologische aandoeningen (ziekte van Hodgkin/non-Hodgkin-lymfoom)
- gevorderde tumoren van het maagdarmkanaal na falen van andere medicijnen tegen kanker.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

### Dosering

#### **Begindosering**

De aanbevolen dosis Carmustine Teva 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 Teva 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 Teva 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 begin dosering 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/mm<sup>3</sup></i>	<i>Bloedplaatjes/mm<sup>3</sup></i>	
>4000	>100.000	100%
3000 – 3999	75.000 – 99.999	100%
2000 – 2999	25.000 – 74.999	70%
<2000	<25.000	50%

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

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.

***Conditionerende behandeling 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>.

***Bijzondere populaties***

*Pediatrische patiënten*

Carmustine Teva is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren tot 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 van gelijktijdige ziekte of therapie met andere geneesmiddelen. Omdat oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, is voorzichtigheid geboden bij vaststelling van de dosis, en moet de nierfunctie onder toezicht worden gehouden en moet de glomerulaire filtratiesnelheid worden gecontroleerd en de dosis op basis daarvan worden verlaagd.

*Verminderde nierfunctie*

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

***Wijze van toediening***

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

Na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde oplosmiddel moet een oplossing worden bereid door toevoeging van nog eens 27 ml water voor injectie. Reconstitutie en verdunning, zoals aanbevolen, geeft een heldere, kleurloze tot geelachtige stockoplossing die verder moet worden verdund met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie.

De resulterende gebruiksklare oplossing voor infusie moet dan worden toegediend door intraveneuze infusie in een periode van een tot twee uur, 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.

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

Voor instructies over hantering en 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.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1).

### **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 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. Met name 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 busulfancyclofosfamide) 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.

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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

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

Carmustine Teva 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 Teva 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.

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 366 mg/kg tot gevolg hebben, waarbij de concentratie van alcohol in het bloed (BAC) met 61 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 6 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

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

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 moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste zes maanden na de behandeling met carmustine 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 worden toegediend aan zwangere patiënten. 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 Teva wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij Carmustine Teva 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 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 Teva 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 dit geneesmiddel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

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.

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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Myelosuppressie, trombocytopenie, bloedingen
	Vaak	Anemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Ataxie, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Encefalopathie (bij hooggedoseerde therapie en dosisbeperkend)
	Niet bekend	Spierpijn, status epilepticus, insulden, 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, pijn op de borst
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

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubine, reversibele toename</li> <li>- alkalische fosfatase, reversibele toename</li> <li>- SGOT, reversibele toename</li> </ul>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Dermatitis met topisch gebruik verbetert met verminderde concentratie van samengesteld product, hyperpigmentatie, voorbijgaand, met accidenteel huidcontact
	Vaak	Alopecia, flushing (als gevolg van de alcohol in het oplosmiddel; neemt toe met toedieningstijden <1-2 uur), reactie op de 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	Elektrolytafwijkingen (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 en herstelt 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,



**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

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 koolmonoxidendiffusiecapaciteit 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 sterfgevallen traden op binnen de eerste 3 jaar van behandeling en 6 van hen traden 8 - 13 jaar na behandeling op. 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. Door vooraf anti-emetica toe te dienen, kunnen deze bijwerkingen worden geminimaliseerd en soms worden voorkomen.

Renale toxiciteit

Renale toxiciteit is zeldzaam, maar treedt op bij 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**

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

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, 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 versturend 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 Teva mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het hoge risico op pulmonale toxiciteit.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### ***Distributie***

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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 die gelijktijdig in plasma gemeten. 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  $\alpha$  ( $t_{1/2\alpha}$ ) is 1-4 minuten en de halfwaardetijd  $\beta$  ( $t_{1/2\beta}$ ) is 18-69 minuten.

***Biotransformatie***

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

***Eliminatie***

Ongeveer 60-70% van de carmustine wordt in de vorm van zijn metabolieten voornamelijk renaal uitgescheiden binnen 96 uur. Ongeveer 10% wordt geëlimineerd als CO<sub>2</sub>. 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

Watervrije ethanol

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De intraveneuze oplossing is instabiel in houders van polyvinylchloride. De carmustine oplossing kan alleen worden toegediend vanuit de glazen flessen of houders van polypropyleen. Al het plastic dat in contact komt met de carmustineoplossing voor infusie (bijv. infuusset, enz.) moet pvc-vrij polyetheenplastic zijn.

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon

24 maanden

Na reconstitutie en verdunning

De gereconstitueerde oplossing, verder verdund met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, in glazen of polypropyleen containers, resulteert in een oplossing die bij kamertemperatuur beschermd tegen licht binnen 4 uur gebruikt moet worden. Deze oplossingen zijn ook stabiel voor 18 uur bij koeling (2 °C – 8 °C) en moeten bij kamertemperatuur beschermd tegen licht binnen 2 uur gebruikt worden.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico van microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Ongeopende injectieflacon met droog poeder:

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende injectieflacons met het droge poeder moeten gekoeld getransporteerd en bewaard worden (2 °C – 8 °C). Als alternatief kan Carmustine Teva op droogijs worden getransporteerd en in een koelkast worden bewaard (2 °C – 8 °C). Door de aanbevolen bewaarcondities van de ongeopende injectieflacons te volgen, is het mogelijk om ontbinding te voorkomen tot de vervaldatum die op de verpakking staat vermeld.

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

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

Poeder: type I amberkleurige glazen injectieflacon (30 ml), afgesloten met een type I, grijs gecoate broombutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium metalen flipoff-dop met gekleurde polypropyleen schijf.

Oplosmiddel: type I, heldere glazen injectieflacon (4 ml), afgesloten met een type I, grijs gecoate butylrubberen stop en verzegeld met een aluminium metalen dop met gekleurde polypropyleen schijf.

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

Elke 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**

**BELANGRIJKE OPMERKING:** Het carmustine poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel en is niet bedoeld als injectieflacon met meerdere doses. Reconstitutie en verdere verdunningen moeten onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd.

Het gevriesdroogde product bevat geen conserveermiddelen en is uitsluitend geschikt voor eenmalig gebruik. Het lyofilisaat kan eruit zien als een fijn poeder, maar door hantering kan het er eerder als een zwaar en klontig lyofilisaat uit zien dan als een poederachtig lyofilisaat vanwege de mechanische instabiliteit van de vriesdroogkoek. De aanwezigheid van een olieachtige film kan wijzen op het smelten van het geneesmiddel. Dergelijke producten zijn niet aanvaardbaar voor gebruik vanwege het risico op temperatuuroverschrijdingen tot meer dan 30 °C. Dit geneesmiddel mag niet verder worden gebruikt. Als niet duidelijk is of het product goed gekoeld is, inspecteer dan onmiddellijk elke injectieflacon in de doos. Houd de injectieflacon ter controle in fel licht.

### Instructies voor hanteren

Carmustine mag alleen worden gebruikt door artsen met ervaring in tumorthapie.

Alleen voor eenmalige opname. Alleen heldere en kleurloze tot geelachtige oplossingen mogen worden gebruikt.

De veiligheidsmaatregelen die vereist zijn voor het hanteren van cytostatica moeten strikt worden opgevolgd. Over dit onderwerp zijn verschillende richtlijnen gepubliceerd. Er is geen algemene overeenstemming dat de aanbevolen procedures in deze richtlijnen vereist of geschikt zijn.

Accidenteel contact van de huid met de gebruiksklare oplossing voor infusie heeft geleid tot brandwonden en verhoogde pigmentatie op de getroffen gebieden. Als de huid of slijmvliezen in contact komt met carmustine lyofilisaat of oplossing, moet de huid of slijmvliezen onmiddellijk zorgvuldig met water worden gewassen.

Om het risico op dermale blootstelling tot een minimum te beperken, moeten ondoordringbare handschoenen worden gedragen bij het hanteren van Carmustine Teva poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en oplosmiddel. Dit omvat elke manipulatie van het product in ziekenhuizen, apotheken, opslagruimten en verpleegposten. Hieronder valt ook het uitpakken en het inspecteren, transport binnen een gebouw, voorbereiding en toepassing.

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

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

Voeg dan aseptisch 27 ml steriel water voor injectie toe aan de alcoholoplossing. De stockoplossing van

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
**poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

30 ml moet grondig worden gemengd. Elke ml van de resulterende oplossing 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 heldere, kleurloze tot geelachtige stockoplossing, dat 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 in glazen of polypropyleenhouders. De verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet vóór toediening minstens 10 seconden worden gemengd. De gebruiksklare infusie oplossing moet intraveneus worden gegeven en moet in een periode van een tot twee uur worden toegediend door intraveneuze druppelinfusie.

Toediening moet binnen 4 uur na reconstitutie/en verdunding van het geneesmiddel bij kamertemperatuur voltooid zijn of binnen 2 uur als de gebruiksklare oplossing gedurende 18 uur gekoeld (2 – 8 °C) werd bewaard.

Voor toediening moet de oplossing voor infusie worden gecontroleerd op precipitatie. Als precipitatie wordt waargenomen, kan dit worden opgelost door de injectieflacon onder zachtjes schudden op te warmen tot kamertemperatuur. Carmustine heeft een laag smeltpunt (ongeveer 30,5 – 32,0 °C). Blootstelling van dit geneesmiddel aan deze temperatuur of hoger zal ervoor zorgen dat het geneesmiddel vloeibaar wordt en als een oliefilm op de bodem van de injectieflacons verschijnt. Dit is een teken van ontbinding en injectieflacons moeten worden weggegooid.

Toediening van de infusie moet plaatsvinden met een PVC-vrije infuusset van PE. Verder moeten de gebruiksklare oplossingen tegen licht worden beschermd (bijv. door de houder met de gebruiksklare oplossing te omwikkelen met aluminiumfolie) en bij voorkeur op temperaturen lager dan 20 – 22 °C worden gehouden aangezien carmustine sneller afbreekt bij hogere temperaturen.

Injectie van Carmustine Teva 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. 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 128043

**CARMUSTINE TEVA 100 MG**  
poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 4 november 2021**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 6.2 en 6.6: 24 februari 2022.

1121.4v.LD