

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Carmustine Vivanta 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 en verdunning (zie rubriek 6.6) bevat 1 ml oplossing 3,3 mg carmustine.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ampul 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: kleurloze heldere vloeistof.

De pH van de gebruiksklare oplossingen voor infusie is 4,0 tot 6,8.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Carmustine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen 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;
- Als conditionerende behandeling voorafgaand aan een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij de behandeling van maligne hematologische aandoeningen (ziekte van Hodgkin/non-Hodgkin-lymfoom);
- Multipel myeloom – in combinatie met een glucocorticoïde zoals prednison;
- Maligne melanoom in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen.

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

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

## Dosering

### *Begindosering*

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

<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%

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 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 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.

### *Verminderde nierfunctie*

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

### Wijze van toediening

Carmustine Vivanta is bedoeld 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 lichtgele stamoplossing die verder moet worden verdund met 500 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 50 mg/ml (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 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige beenmergdepressie.
- Ernstige (terminale) nierinsufficiëntie.
- Kinderen en jongeren tot 18 jaar.
- 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 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. 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-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 in rubriek 4.2. De lever-, nier- en longfunctie moeten worden getest en tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Herhaaldoses van Carmustine Vivanta 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 200 mg/m<sup>2</sup> van dit geneesmiddel aan een volwassene met een gewicht van 70 kg zou een blootstelling aan ethanol van 123,4 mg/kg tot gevolg hebben, waarbij de concentratie van alcohol in het bloed (BAC) met 20,57 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

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 zes 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 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 (zie rubriek 5.3). Als Carmustine Vivanta wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij Carmustine Vivanta 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 Vivanta 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 Vivanta 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 hoger dan 5% 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 lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Myelosuppressie.
	Vaak	Anemie.
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).
Maag-darmstelsel-aandoeningen	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>

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	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 urineweg-aandoeningen	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 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 tot 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  $>450 \text{ mg/m}^2$  en interstitiële longziekte wordt gezien met langdurige therapie en cumulatieve dosis  $> 1400 \text{ mg/m}^2$ .

#### *Emetogeen potentieel*

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

#### *Renale toxiciteit*

Renale toxiciteit is zeldzaam, maar treedt op voor cumulatieve doses  $< 1000 \text{ mg/m}^2$ .

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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 versturend inwerken op de DNA- en RNA- synthese en het DNA-herstel. Het kan verknopingen 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 carbamoyleerende tussenproducten als mediators van de biologische effecten van de nitroso-ureumverbindingen. Aan de ene kant is gemeld dat de carbamoyleerende activiteit bijdraagt aan de cytotoxische eigenschappen van de moedergeneesmiddelen door remming van DNA-herstelenzymen. Aan de andere kant is gespeculeerd dat de carbamoyleerende verbindingen enkele van de toxische effecten van carmustine kunnen mediëren.

Vanwege zijn lipofiele aard passeert carmustine gemakkelijk de bloed-hersenbarrière.

#### Pediatrische patiënten

Carmustine Vivanta 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. 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 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

Ethanol, watervrij.

## **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 welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

## **6.3 Houdbaarheidstermijn**

*Ongeopende injectieflacon*

2 jaar.

*Na reconstitutie en verdunning*

Na reconstitutie volgens de aanbevelingen is Carmustine Vivanta tot 24 uur stabiel in de koelkast (bij 2 °C - 8 °C) en wanneer het beschermd is tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing, verder verdund met 500 ml (0.9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 500 ml (5%) glucoseoplossing voor injectie, is fysiek en chemisch stabiel voor 4 uur bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) wanneer deze beschermd is tegen licht. Deze oplossingen zijn ook stabiel tot 24 uur bij koeling (2 °C – 8 °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.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

In de koelkast bewaren (2 °C – 8 °C).

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

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

Poeder

Amberkleurige glazen flacon (30 ml), verzegeld met een grijze, broombutylrubberen stop en een aluminium flip-off-zegel met kunststoffen dop.

Oplosmiddel

Heldere glazen flacon (5 ml), verzegeld met een butylrubberen stop en een aluminium flip-off-zegel met kunststoffen 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 carmustinepoeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel en is niet bedoeld als een 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 klonterig 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.

#### *Reconstitutie en verdunning voor infusie*

Los de carmustine-injectieflacon (100 mg poeder) met 3 ml van het meegeleverde steriele gekoelde ethanoloplosmiddel op in de primaire verpakking (bruine 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 30 ml-stamoplossing moet grondig worden gemengd. Reconstitutie, zoals aanbevolen, geeft een heldere, kleurloze tot lichtgele stamoplossing.

Controleer gereconstitueerde flacons vóór gebruik op kristalvorming. Als er kristallen worden waargenomen, kunnen deze opnieuw worden opgelost door de flacon onder roeren op kamertemperatuur te brengen. Na reconstitutie is Carmustine Vivanta 24 uur stabiel bij koeling (2 °C – 8 °C), bewaard in een glazen container en beschermd tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund met 500 ml natriumchlorideoplossing (0,9%) of 500 ml glucoseoplossing (5%). De gereconstitueerde en verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet vóór toediening gedurende ten minste 10 seconden worden gemengd. De gebruiksklare oplossing moet bij kamertemperatuur worden bewaard in een glazen of polypropyleen container, beschermd tegen licht, en binnen 4 uur worden gebruikt. Deze oplossingen zijn ook 24 uur stabiel bij 2 °C - 8 °C, beschermd tegen licht.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet intraveneus worden toegediend en moet worden toegediend via een intraveneuze infuus gedurende een periode van één tot twee uur. Tijdens de toediening van het geneesmiddel mag alleen een geschikte glazen of polypropyleen container worden gebruikt. Zorg ervoor dat de gebruikte polypropyleen containers vrij zijn van PVC en DEHP. Carmustine heeft een laag smeltpunt (30,5 °C – 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 flacons verschijnt. Dit is een teken van ontbinding en de flacons moeten worden weggegooid.

Infusie van Carmustine Vivanta 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Vivanta Generics s.r.o.  
Třtinová 260/1, Čakovice  
196 00 Praag 9  
Tsjechië.

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

RVG 135528

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2026.

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