

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Carmustine medac 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: bijna wit tot lichtgeel lyofilisaat of poeder.

Oplosmiddel: kleurloze heldere vloeistof.

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

pH 4,0 tot 5,0 en 385-397 mOsm/l (indien verdund in 5% - [50 mg/ml] glucoseoplossing voor injectie) en  
pH 4,0 tot 6,8 en 370-378 mOsm/l (indien verdund in 0,9% - [9 mg/ml] natriumchlorideoplossing voor  
injectie).

## **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;
- Tumoren van het maag-darmkanaal,
- Maligne melanoom in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen
- Als conditionerende behandeling voorafgaand aan een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij de behandeling van maligne hematologische aandoeningen (ziekte van Hodgkin/non-Hodgkin-lymfoom).

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

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

## Dosering

### Begindosering

De aanbevolen dosis Carmustine medac 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 medac 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 medac 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>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 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.

### Verminderde nierfunctie

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

### Wijze van toediening

Carmustine medac 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 0,9%- [9 mg/ml] natriumchlorideoplossing voor injectie of 5%- [50 mg/ml] 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 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 medac 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 370 mg/kg tot gevolg hebben, waarbij de concentratie van alcohol in het bloed (BAC) met 61,7 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 medac wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij Carmustine medac 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 medac 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 medac 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.

#### 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.
	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-darmstelselaandoeningen	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	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 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **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 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 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

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

3 jaar.

#### Na reconstitutie en verdunning

Binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning van het product moet de resulterende oplossing worden toegediend. De oplossing moet tot het eind van de toediening worden beschermd tegen licht.

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

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

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

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

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

#### Poeder

Injectieflacon van bruin glas van hydrolytische klasse type I (50 ml) met lichtgrijze broombutylrubberen stop van 20 mm en afgesloten met een donkerrode aluminium flipoff-dop.

#### Oplosmiddel

Ampul van helder type I-glas (5 ml).

Een verpakking bevat één injectieflacon met 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en één ampul 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 van het poeder voor concentraat voor oplossing 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.

Deze 30 ml stamoplossing moet direct worden verdund door ze toe te voegen aan 500 ml 5%-[50 mg/ml] glucoseoplossing voor injectie of 500 ml 0,9%- [9 mg/ml] natriumchlorideoplossing voor injectie in glazen houders. De 530 ml verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet vóór toediening

minstens 10 seconden worden gemengd. De gebruiksklare oplossing moet in 1-2 uur worden toegediend en de toediening moet binnen 3 uur na reconstitutie van het product voltooid zijn.

Toediening van de infusie moet plaatsvinden met een pvc-vrije infuusset van polyetheen (PE). Bij toediening van het geneesmiddel moet de houder van geschikt glaswerk zijn. Verder moet de gebruiksklare oplossing tegen licht worden beschermd (bijv. door de houder met de gebruiksklare oplossing te omwikkelen met aluminiumfolie) en bij voorkeur op temperaturen lager dan 20 °C-22 °C worden gehouden aangezien Carmustine sneller afbreekt bij hogere temperaturen.

Infusie van Carmustine medac 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**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland  
tel.: +49 4103 8006-0  
fax: +49 4103 8006-100  
e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

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

EU/1/18/1278/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2018  
Datum van laatste verlenging: 05 mei 2023

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Carmustine medac 100 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie  
carmustine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg carmustine.  
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 3,3 mg carmustine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Ethanol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon met 100 mg poeder  
1 ampul met 3 ml oplosmiddel

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: Voorzichtig hanteren. Vermijd huidcontact met het concentraat voor oplossing voor infusie.  
Kan geboortefwijkingen veroorzaken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na reconstitutie/verdunding: Zie de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Gekoeld bewaren en transporteren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

De richtlijnen voor een veilige verwijdering van antineoplastische middelen moeten in acht worden genomen.

**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

**12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

EU/1/18/1278/001

**13. Partijnummer**

Partij

**14. Algemene indeling voor de aflevering**

**15. Instructies voor gebruik**

**16. Informatie in braille**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET POEDER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Carmustine medac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

carmustine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg carmustine.  
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 3,3 mg carmustine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
100 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: Voorzichtig hanteren. Vermijd huidcontact met het concentraat voor oplossing voor infusie.  
Kan geboortefwijkingen veroorzaken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gekoeld bewaren en transporteren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

De richtlijnen voor een veilige verwijdering van antineoplastische middelen moeten in acht worden genomen.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

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

EU/1/18/1278/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**AMPUL MET OPLOSMIDDEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Carmustine medac  
ethanol, watervrij.  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Uitsluitend voor oplossingsdoeleinden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Carmustine medac 100 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie** carmustine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Carmustine medac en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Carmustine medac en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Carmustine medac is een geneesmiddel dat carmustine bevat. Carmustine is een nitroso-ureumverbinding en dit type geneesmiddelen tegen kanker werkt door de groei van kankercellen te vertragen.

Carmustine is bedoeld voor gebruik bij volwassenen bij de volgende kwaadaardige tumoren (maligne neoplasmata), als op zichzelf staand middel of in combinatie met andere antineoplastische middelen (middelen gericht op het voorkomen van de ontwikkeling van een kwaadaardig of goedaardig gezwel) en/of behandelingen (radiotherapie, chirurgie):

- Hersentumoren (glioblastoom, hersenstamglioom, medulloblastoom, astrocytoma en ependymoom), hersenmetastasen;
- Als secundaire behandeling van non-Hodgkin-lymfomen en de ziekte van Hodgkin;
- Tumoren van het maag-darmkanaal of het spijsverteringsstelsel
- Kwaadaardig melanoom (huidkanker)
- Als conditionerende behandeling voorafgaand aan een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij de behandeling van maligne hematologische aandoeningen (ziekte van Hodgkin/non-Hodgkin-lymfoma).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor carmustine of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U lijdt aan een aandoening waarbij het beenmerg veel minder van een of meer soorten bloedcellen produceert (beenmergsuppressie) als gevolg van chemotherapie of andere oorzaken. Daardoor heeft u minder bloedplaatjes, witte bloedcellen (leukocyten) of rode bloedcellen (erythrocyten).
- U lijdt aan hooggradige nierstoornis.
- Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

De belangrijkste bijwerking van dit geneesmiddel is vertraagde beenmergsuppressie, die zich kan uiten als vermoeidheid, bloedingen van de huid en slijmvliezen, en infecties en koorts als gevolg van veranderingen in het bloed. Uw arts controleert daarom wekelijks uw bloedbeeld gedurende ten minste 6 weken na een dosis. In de aanbevolen dosering mag een kuur van Carmustine medac niet vaker dan om de 6 weken worden gegeven. De dosering wordt vastgesteld op basis van het bloedbeeld.

Uw lever-, long- en nierfunctie worden vóór de behandeling getest en tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd.

Omdat het gebruik van Carmustine medac kan leiden tot longbeschadiging, wordt een röntgenfoto van de borstkas gemaakt en worden longfunctietests gedaan vóór de start van de behandeling (zie ook de rubriek 'Mogelijke bijwerkingen').

Een behandeling met een hoge dosis Carmustine medac (tot 600 mg/m<sup>2</sup>) wordt alleen toegepast in combinatie met een daaropvolgende stamceltransplantatie. Een dermate verhoogde dosering kan de frequentie of de ernst verhogen van long-, nier-, lever-, hart- en maag-darmtoxiciteit, alsook van infecties en verstoringen in de elektrolytenbalans (lage bloedwaarden van kalium, magnesium en fosfaat).

Buikpijn (neutropene enterocolitis) kan optreden als bijwerking als gevolg van de behandeling met chemotherapeutische middelen.

Uw arts zal de mogelijkheid van longbeschadiging en allergische reacties en de symptomen ervan met u bespreken. Als u deze symptomen krijgt, neem dan direct contact op met uw arts (zie rubriek 4).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Carmustine medac mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Carmustine medac nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft, zoals

- fenytoïne, gebruikt bij epilepsie;
- dexamethason, gebruikt als ontstekingsremmend middel en als middel dat de natuurlijke afweer onderdrukt (immunosuppressief middel);
- cimetidine, gebruikt voor maagproblemen zoals een verstoorde spijsvertering;
- digoxine, gebruikt als u een abnormaal hartritme heeft;
- melfalan, een middel tegen kanker.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap en vruchtbaarheid

Carmustine medac mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind. Daarom mag dit geneesmiddel normaal niet worden toegediend aan zwangere vrouwen. Bij gebruik tijdens de zwangerschap moet de patiënt zich bewust zijn van het mogelijke risico voor het ongeboren kind. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen terwijl ze met dit geneesmiddel worden behandeld en tot minstens zes maanden na de behandeling.



Mannelijke patiënten moeten tijdens de behandeling met Carmustine medac en tot ten minste zes maanden na de behandeling passende anticonceptiemiddelen gebruiken om te voorkomen dat hun partner zwanger wordt.

#### Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt en tot 7 dagen na de behandeling. Er bestaat een risico voor de pasgeborene/zuigeling.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Carmustine medac heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. U moet contact opnemen met uw arts voordat u gaat rijden of gereedschap of machines gaat bedienen omdat de hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

#### **Carmustine medac bevat ethanol (alcohol)**

Dit middel bevat 2,4 g alcohol (ethanol) per injectieflacon, overeenkomend met 25,92 g per maximale dosis (10 vol%). De hoeveelheid per maximale dosis ( $600 \text{ mg/m}^2$  bij een patiënt van 70 kg) in dit middel komt overeen met 648 ml bier of 259 ml wijn.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt bedienen. Dit komt omdat alcohol invloed heeft op uw beoordelingsvermogen en reactievermogen.

Heeft u epilepsie of problemen met uw lever? Vertel het aan uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken. Vertel het aan uw arts of apotheker als u ook andere middelen gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Bent u verslaafd aan alcohol? Vertel het aan uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Carmustine medac wordt altijd aan u gegeven door een professionele zorgverlener met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

#### **Volwassenen**

De dosering is gebaseerd op uw medische toestand, lichaamsgrootte en reactie op de behandeling. Het middel wordt doorgaans ten minste om de 6 weken gegeven. De aanbevolen dosis Carmustine medac als een enkel middel bij niet eerder behandelde patiënten is  $150$  tot  $200 \text{ mg/m}^2$  intraveneus (via infuus in een ader) 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  $100 \text{ mg/m}^2$ . Voor de dosering is het ook van belang of Carmustine medac wordt gegeven met andere geneesmiddelen tegen kanker.

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kunnen de doses worden aangepast.

De aanbevolen dosering van Carmustine medac als het gegeven wordt in combinatie met andere chemotherapeutische middelen voorafgaand aan hematopoëtische stamceltransplantatie, is  $300 - 600 \text{ mg/m}^2$  intraveneus.

Uw bloedbeeld wordt regelmatig gecontroleerd om schadelijke effecten op uw beenmerg te vermijden en indien nodig wordt de dosis aangepast.

### **Toedieningsweg**

Na reconstitutie en verdunning wordt Carmustine medac toegediend in een ader door druppelinfusie (intraveneus) in een tot twee uur tijd, beschermd tegen licht. De infusieduur mag niet korter zijn dan een uur om een branderig gevoel en pijn op de injectieplaats te vermijden. De injectieplaats wordt tijdens de toediening gecontroleerd.

De duur van de behandeling wordt door de arts bepaald en kan per patiënt verschillen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Omdat een arts of verpleegkundige u dit geneesmiddel zal toedienen, is het onwaarschijnlijk dat u een onjuiste dosis krijgt. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt over de hoeveelheid geneesmiddel die u heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:**

Plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, huiduitslag of jeuk (in het bijzonder over uw hele lichaam) en het gevoel dat u gaat flauwvallen. Dit kunnen symptomen zijn van een ernstige allergische reactie.

### **Carmustine medac kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:**

#### **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- vertraagde myelosuppressie (vermindering van de bloedcellen in het beenmerg) die de kans op infecties kan doen toenemen als het aantal witte bloedcellen afneemt;
- ataxie (gebrek aan bewuste coördinatie van spierbewegingen);
- duizeligheid;
- hoofdpijn;
- voorbijgaande roodheid in het oog, wazig zicht door bloeding van het netvlies;
- hypotensie (verlaagde bloeddruk);
- flebitis (ontsteking van de aderen) die gepaard gaat met pijn, zwelling, roodheid, gevoeligheid;
- luchtwegaandoeningen (aandoeningen van de longen) met ademhalingsproblemen. Dit geneesmiddel kan ernstige (mogelijk dodelijke) longbeschadiging veroorzaken. Longbeschadiging kan jaren na de behandeling ontstaan. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende symptomen: kortademigheid, aanhoudende hoest, pijn op de borst, aanhoudende zwakte/vermoeidheid;
- ernstige misselijkheid en braken;
- bij gebruik op de huid: ontsteking van de huid (dermatitis);
- onbedoeld contact met de huid kan voorbijgaande hyperpigmentatie veroorzaken (donkere verkleuring van een plek op de huid of nagels).

#### **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- acute vorm van bepaald type kanker van het bloed (leukemie) en beenmergdysplasie (abnormale ontwikkeling van het beenmerg). De symptomen die kunnen optreden zijn bloedend tandvlees, pijnlijke botten, koorts, frequente infecties, frequente of ernstige bloedneus, knobbeltjes veroorzaakt door gezwollen lymfeklieren in en rond de hals, onderarmen, de onderbuik of de lies, bleke huid, kortademig zijn, zwakte, vermoeidheid of een algemene daling van het energiepeil;
- bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen in het bloed - anemie);
- hersenaandoening (encefalopathie). De symptomen die kunnen optreden zijn spierzwakte in één gebied van het lichaam, moeite met beslissingen nemen of verzwakte concentratie,

- ongecontroleerde spiertrekkingen, beven, moeilijkheden bij het praten of slikken, aanvallen;
- gebrek aan eetlust (anorexie);
- verstopping (obstipatie);
- diarree;
- ontsteking van de mond en lippen;
- herstelbare leververgiftiging bij hooggedoseerde therapie. Dit kan leiden tot een verhoging van het aantal leverenzymen en het bilirubinegehalte (vastgesteld met bloedtests);
- haaruitval;
- rood worden van de huid;
- reacties op de injectieplaats.

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- veneuze occlusie (voortschrijdende afsluiting van de aderen) waarbij heel kleine (microscopisch kleine) adertjes in de lever worden geblokkeerd. De symptomen kunnen bestaan uit: vochtophoping in de onderbuik, uitzetten van de milt, ernstige bloeding in de slokdarm, geel worden van de huid en het oogwit;
- ademhalingsproblemen veroorzaakt door longfibrose (een aandoening waarbij bindweefsel in de longen wordt gevormd waardoor de longen minder goed werken, met als verschijnsel kortademigheid) - dit komt voor met lagere doses;
- nierproblemen;
- borstgroei bij mannen.

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

- spierpijn;
- insulsten (aanvallen) waaronder status epilepticus;
- weefselschade als gevolg van lekken in het injectiegebied;
- alle symptomen van een infectie;
- onvruchtbaarheid;
- aangetoond is dat carmustine een schadelijke invloed heeft op de ontwikkeling van ongeboren baby's;
- afwijkende elektrolytwaarden (en verstoringen van de elektrolytenbalans (lage bloedwaarden van kalium, magnesium en fosfaat)).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Dit geneesmiddel wordt bewaard door uw arts of professionele zorgverlener.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

### Na reconstitutie en verdunning

Na reconstitutie is Carmustine medac 3 uur stabiel, bewaard in een glazen houder en beschermd tegen licht.

Binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning van het product moet de resulterende oplossing worden toegediend. De oplossing moet tot het eind van de toediening worden beschermd tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is carmustine.  
Elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg carmustine.  
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 3,3 mg carmustine.
- Hulpstoffen:
  - Poeder: geen hulpstoffen.
  - Oplosmiddel: ethanol, watervrij.

### **Hoe ziet Carmustine medac eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Carmustine medac is een poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder is een bijna wit tot lichtgeel poeder en zit in een bruine glazen injectieflacon.

Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof in zit in een heldere glazen ampul.

Eén verpakking Carmustine medac bevat één glazen injectieflacon met daarin 100 mg poeder en één glazen ampul met 3 ml oplosmiddel.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

*Deze informatie is een korte beschrijving van de bereiding en/of hantering, gevallen van onverenigbaarheid, dosering van het geneesmiddel, overdoserings- of controlemaatregelen en laboratoriumonderzoek op basis van de huidige SPC.*

Het Carmustine medac 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.

Door de aanbevolen bewaarcondities te volgen, is het mogelijk afbraak van de ongeopende

injectieflacon te vermijden tot de uiterste gebruiksdatum die op de verpakking staat vermeld.

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 van het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Los het 100 mg Carmustine poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie op met 3 ml van het meegeleverde steriele gekoelde ethanoloplosmiddel 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 stamoplossing van 30 ml moet grondig worden gemengd. Reconstitutie, zoals aanbevolen, geeft een heldere, kleurloze tot lichtgele stamoplossing.

Deze 30 ml stamoplossing moet direct worden verdund door ze toe te voegen aan 500 ml 5%-[50 mg/ml] glucoseoplossing voor injectie of 500 ml 0,9%-[9 mg/ml] natriumchlorideoplossing voor injectie in glazen houders. De 530 ml verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet vóór toediening minstens 10 seconden worden gemengd.

#### pH en osmolariteit van de gebruiksklare oplossingen voor infusie

pH 4,0 tot 5,0 en 385-397 mOsm/l (indien verdund in 5%-[50 mg/ml] glucoseoplossing voor injectie) en pH 4,0 tot 6,8 en 370-378 mOsm/l (indien verdund in 0,9%-[9 mg/ml] natriumchlorideoplossing voor injectie).

#### Wijze van toediening

De gereconstitueerde en verdunde oplossing (d.w.z. de gebruiksklare oplossing) moet intraveneus worden gegeven en moet in een periode van een tot twee uur worden toegediend door intraveneuze druppelinfusie en de toediening moet binnen 3 uur na reconstitutie/verdunning van het geneesmiddel voltooid zijn. Toediening van de infusie moet plaatsvinden met een PVC-vrije infuusset van polyetheen (PE).

Bij toediening van het geneesmiddel moet de houder van geschikt glaswerk zijn. 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.

Toediening van de infusie moet plaatsvinden met een PVC-vrije infuusset van PE.

Infusie van Carmustine medac met een infusieduur korter dan één uur kan intense pijn en een branderig gevoel op de injectieplaats geven. De injectieplaats moet tijdens de toediening worden gecontroleerd.

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

#### Dosering en laboratoriumonderzoek

##### Begindosering

De aanbevolen dosis Carmustine medac 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 medac 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 medac 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 mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens veiligheidsbezwaren.

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

##### Verminderde nierfunctie

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

##### Verenigbaarheid/onverenigbaarheid met houders

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.