

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Carmustine Obvius 100 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de carmustine.

Après reconstitution et dilution (voir rubrique 6.6), un mL de solution contient 3,3 mg de carmustine.

Excipient à effet notoire

Chaque ampoule de solvant contient 3 mL d'éthanol anhydre (équivalent à 2,37 g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre: poudre ou lyophilisat de couleur blanche à pratiquement blanche.

Solvant: liquide limpide et incolore.

Le pH et l'osmolarité des solutions pour perfusion prêtes à l'emploi sont:

pH 4,0 à 5,0 et 385-397 mOsm/L (si dilution dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL [5 %]) et

pH 4,0 à 6,8 et 370-378 mOsm/L (si dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %]).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La carmustine est efficace dans le traitement des néoplasmes malins suivants en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou d'autres mesures thérapeutiques (radiothérapie, chirurgie):

- Tumeurs cérébrales (glioblastome, gliomes du tronc cérébral, médulloblastome, astrocytome et épépendymome), tumeurs cérébrales métastatiques;
- Thérapie secondaire dans le traitement du lymphome non hodgkzien et de la maladie de Hodgkin.
- Comme conditionnement avant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en cas de malignités hématologiques (maladie de Hodgkin/lymphome non hodgkinien)

4.2 Posologie et mode d'administration

Carmustine Obvius ne peut être administré que par des spécialistes expérimentés dans la chimiothérapie et sous surveillance médicale appropriée.

Posologie

Doses initiales

La dose recommandée de Carmustine Obvius en monothérapie chez des patients naïfs de tout traitement est de 150 à 200 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. Celle-ci peut être administrée en une dose unique ou répartie en perfusions quotidiennes, par exemple de 75 à 100 mg/m² sur deux jours consécutifs.

Lorsque Carmustine Obvius est utilisé en association avec d'autres médicaments myélosuppresseurs ou chez des patients présentant une insuffisance médullaire, les doses doivent être adaptées en fonction du profil hématologique du patient tel qu'indiqué ci-après.

Suivi et doses ultérieures

Un cycle de traitement répété de Carmustine Obvius ne doit pas être administré avant que les cellules sanguines circulantes soient revenues à des niveaux acceptables (taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm³, taux de leucocytes supérieur à 4 000/mm³), et ce laps de temps est généralement de six semaines. La numération globulaire doit faire l'objet d'un suivi fréquent et des cycles de traitement répétés ne doivent pas être administrés avant six semaines en raison d'une toxicité hématologique différée.

Les doses ultérieures à la dose initiale doivent être adaptées en fonction de la réponse hématologique du patient à la dose précédente, en monothérapie ainsi que dans le cadre d'une thérapie combinée avec d'autres médicaments myélosuppresseurs. Le tableau suivant propose quelques recommandations quant à l'adaptation de la posologie.

Tableau 1

| <i>Nadir après la dose précédente</i> | | <i>Pourcentage de la dose précédente à administrer</i> |
|--|--|--|
| <i>Taux de leucocytes/mm³</i> | <i>Taux de plaquettes/mm³</i> | |
| >4 000 | >100 000 | 100% |
| 3 000 — 3 999 | 75 000 - 99 999 | 100% |
| 2 000 — 2 999 | 25 000 - 74 999 | 70% |
| <2 000 | <25 000 | 50% |

Dans les cas où le nadir après la dose initiale ne se trouve pas sur la même ligne pour les leucocytes et les plaquettes (par exemple, un taux de leucocytes supérieur à 4 000 et un taux de plaquettes inférieur à 25 000), la valeur donnant le pourcentage de la dose initiale le plus faible doit être utilisée (par exemple, pour un taux de plaquettes < 25 000, un maximum de 50 % de la dose précédente doit être administré).

La période d'application du traitement par la carmustine n'est pas limitée. Si la tumeur demeure incurable ou si des effets indésirables graves ou intolérables apparaissent, le traitement par carmustine doit être arrêté.

Conditionnement avant une greffe de CSH

Avant une greffe de CSH chez des patients souffrant de malignités hématologiques, la carmustine est administrée en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques à une dose de 300 à 600 mg/m² par voie intraveineuse.

Populations particulières

Population pédiatrique

La carmustine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3)

Personnes âgées

De manière générale, la sélection de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence, la dose initiale habituelle se situant dans la limite inférieure de l'intervalle de doses, étant donné

que la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque est plus fréquente. Elle doit également tenir compte de maladies concomitantes ou de traitements concomitants par d'autres médicaments. Dans la mesure où les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose; le débit de filtration glomérulaire doit être surveillé et la dose réduite en fonction.

Insuffisance rénale

Pour les patients insuffisants rénaux, la dose de Carmustine Obvius doit être réduite si le débit de filtration glomérulaire est réduit.

Mode d'administration

Carmustine Obvius est destiné à une administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lors de la reconstitution au moyen du solvant fourni, une solution doit être préparée en ajoutant 27 mL d'eau pour les injections. La reconstitution et la dilution, comme recommandé, conduisent à une solution mère, incolore à jaune pâle, qui doit ensuite être diluée avec 500 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ou d'une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

La solution pour perfusion prête à l'emploi qui en résulte doit ensuite être administrée immédiatement par perfusion intraveineuse sur une période d'une à deux heures à l'abri de la lumière. La durée de la perfusion doit être supérieure à une heure, faute de quoi une brûlure et une douleur sont ressenties au niveau de la zone d'injection. La zone d'injection doit être surveillée durant l'administration.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres nitrosourées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Dépression médullaire sévère

Insuffisance rénale (terminale) sévère

Enfants et adolescents

Allaitement

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une toxicité pulmonaire caractérisée par une infiltration pulmonaire et/ou une fibrose pulmonaire a été observée avec une fréquence allant jusqu'à 30 %. Celle-ci peut survenir au cours des trois premières années de traitement et s'avère être en relation avec la dose, des doses cumulées comprises entre 1 200 et 1 500 mg/m² étant associées à un risque accru de fibrose pulmonaire. Les facteurs de risque incluent le tabagisme, l'existence d'une pathologie respiratoire, des anomalies radiologiques préexistantes, une irradiation thoracique séquentielle ou concomitante et l'association avec d'autres facteurs entraînant des lésions pulmonaires. Des études de la fonction pulmonaire de base et une radiographie du thorax doivent être réalisées ainsi que des tests fréquents de la fonction pulmonaire pendant le traitement. Les patients ayant une valeur initiale inférieure à 70 % de la capacité vitale forcée (CVF) ou de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) prévue présentent particulièrement un risque.

Un risque accru de toxicités pulmonaires a été rapporté chez les femmes lors de traitements avec des schémas de conditionnement et de greffes de CSH. À ce jour, ce risque accru est décrit pour le traitement en tant que tel, qu'il s'agisse de schémas de conditionnement sans carmustine (p. ex. TBI ou busulfan-cyclophosphamide) ou avec carmustine (BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan ou CBV : cyclophosphamide, carmustine et étoposide).

Il a été démontré qu'un traitement par carmustine à haute dose (en particulier à la dose de 600 mg/m²) avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques augmente le risque d'incidence de toxicités pulmonaires et leur sévérité. Par conséquent, l'utilisation de carmustine doit être mise en balance avec les risques chez les patients qui présentent d'autres risques de toxicités pulmonaires.

Le traitement par carmustine à haute dose s'accompagne d'une augmentation du risque d'infections, de toxicité cardiaque, hépatique, gastro-intestinale et rénale, de maladies du système nerveux et de troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie) et de la sévérité de ces atteintes.

Les patients souffrant de comorbidités et présentant un état pathologique plus défavorable sont exposés à un risque plus élevé d'événements indésirables. Ceci doit être pris en considération, en particulier chez les patients âgés.

Les fonctions hépatique et rénale doivent également être vérifiées avant le traitement et suivies régulièrement au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

Lors d'un traitement avec des agents chimiothérapeutiques, une entérococolite neutropénique peut survenir en tant qu'événement indésirable lié au traitement.

La carmustine est cancérogène chez les rats et les souris à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'homme en fonction de la surface corporelle (voir rubrique 5.3).

La toxicité médullaire est un effet indésirable toxique fréquent et grave de la carmustine. La numération globulaire complète doit faire l'objet d'un suivi fréquent pendant au moins six semaines après l'administration d'une dose. Si le nombre de plaquettes, de leucocytes ou d'érythrocytes circulants diminue du fait d'une chimiothérapie antérieure ou pour un autre motif, la dose doit être ajustée, voir le tableau 1, rubrique 4.2. Les fonctions hépatique, rénale et pulmonaire doivent être vérifiées et surveillées régulièrement au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Les doses de Carmustine Obvius ne doivent pas être répétées plus fréquemment que toutes les six semaines. La toxicité médullaire de la carmustine est cumulative et l'adaptation de la posologie doit donc être considérée sur la base de la numération sanguine au nadir des doses précédentes (voir rubrique 4.2).

Une administration directe de carmustine dans l'artère carotide est considérée comme expérimentale et a été associée à une toxicité oculaire.

L'administration d'une dose de 600 mg/m² de ce médicament à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 370 mg d'éthanol par kg, ce qui pourrait induire une augmentation de l'alcoolémie d'environ 61,7 mg/100 ml. À titre comparatif, si un adulte consomme un verre de vin ou 500 ml de bière, il est probable que son alcoolémie atteigne environ 50 mg/100 ml. L'administration concomitante de médicaments contenant p. ex. du propylène glycol ou de l'éthanol pourrait entraîner l'accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables. Étant donné que ce médicament est généralement administré lentement sur une durée de 6 heures, les effets de l'alcool peuvent être réduits.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Phénytoïne et dexaméthasone

En association avec des médicaments chimiothérapeutiques, une activité réduite des médicaments antiépileptiques doit être anticipée.

Cimétidine

Une utilisation concomitante avec la cimétidine conduit à une augmentation différée, importante, suspectée des effets toxiques de la carmustine (due à l'inhibition du métabolisme de la carmustine).

Digoxine

Une utilisation concomitante avec la digoxine conduit à une diminution différée, modérée, suspectée des effets de la digoxine (due à la diminution de l'absorption de la digoxine).

Melphalan

Une utilisation concomitante avec le melphalan augmente le risque de toxicité pulmonaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes doivent employer une contraception efficace afin d'éviter une grossesse au cours du traitement et au moins 6 mois après le traitement.

Il convient de conseiller aux patients de sexe masculin d'utiliser une contraception appropriée pendant le traitement par carmustine et pendant au moins 6 mois après le traitement.

Grossesse

La carmustine ne doit pas être administrée aux patientes enceintes. L'utilisation sûre pendant la grossesse n'a pas été établie et les bénéfices doivent par conséquent être soigneusement évalués en fonction du risque de toxicité. La carmustine est embryotoxique chez les rats et les lapins et tératogène chez les rats auxquels des doses équivalentes à la dose humaine ont été administrées (voir rubrique 5.3). Si Carmustine Obvius est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente contracte une grossesse pendant un traitement par Carmustine Obvius, il conviendra d'informer la patiente du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la carmustine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Carmustine Obvius est contre-indiqué pendant l'allaitement et jusqu'à sept jours après le traitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

La carmustine peut altérer la fertilité masculine. Il convient d'informer les patients de sexe masculin du risque potentiel d'infertilité et de recourir à des conseils en matière de fertilité/planification familiale avant un traitement par carmustine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Carmustine Obvius n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la possibilité que la quantité d'alcool dans ces médicaments pharmaceutiques puisse diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines devra être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le tableau présente les effets indésirables qui ont été observés au cours du traitement par ce médicament mais qui n'ont pas nécessairement une relation de cause à effet avec le médicament. Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très spécifiques, les fréquences des effets indésirables présentées ne reflètent pas forcément les fréquences observées dans la pratique clinique. Les effets indésirables sont généralement inclus s'ils ont été rapportés par plus de 1 % des patients dans la monographie de produit ou des études pivots, et/ou jugés comme étant cliniquement importants. Lorsque des études contrôlées contre

placebo sont disponibles, les effets indésirables sont inclus si l'incidence est égale ou supérieure à 5 % dans le groupe de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables de la carmustine énumérés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et selon une fréquence présentée par ordre décroissant de gravité: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($\geq 1/100\ 000$, $< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence:

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------------|---|
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes). | Fréquent | Leucémie aiguë, dysplasie médullaire - suite à une utilisation à long terme. |
| Affections hématologiques et du système lymphatique. | | |
| | Très fréquent | Myélosuppression. |
| | Fréquent | Anémie. |
| Affections du système nerveux. | Très fréquent | Ataxie, sensation vertigineuse, céphalées. |
| | Fréquent | Encéphalopathie (traitement à fortes doses et limitation de la dose). |
| | Fréquence indéterminée | Douleurs musculaires, état de mal épileptique, convulsions, crise de grand mal. |
| Affections oculaires. | Très fréquent | Toxicités oculaires, rougeur conjonctivale transitoire et vision floue due à des hémorragies rétiniennes. |
| Affections cardiaques | Très fréquent | Hypotension, due à la teneur en alcool du solvant (traitement à forte dose). |
| | Fréquence indéterminée | Tachycardie |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Phlébite. |
| | Rare | Maladie veino-occlusive (traitement à forte dose). |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Très fréquent | Toxicité pulmonaire, fibrose interstitielle (avec traitement prolongé et dose cumulée)* Pneumopathie. |
| | Rare | Fibrose interstitielle (avec des doses réduites). |

| | | |
|--|------------------------|---|
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Potentiel émétogène. Nausées et vomissements - aigus |
| | Fréquent | Anorexie, constipation, diarrhée, stomatite. |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent | Hépatotoxicité réversible, retardée jusqu'à 60 jours après l'administration (traitement à forte dose et limitation de la dose), manifestée par: <ul style="list-style-type: none"> - une augmentation réversible de la bilirubine; - une augmentation réversible de la phosphatase alcaline; - une augmentation réversible de la SGOT. |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané. | Très fréquent | Dermatite associée à un usage topique (s'améliore si la concentration du produit préparé est réduite), hyperpigmentation transitoire lors d'un contact accidentel avec la peau. |
| | Fréquent | Alopécie, bouffées vasomotrices (dus à la teneur en alcool du solvant; accrues avec des temps d'administration inférieurs à 1 à 2 heures), réaction au site d'injection. |
| | Fréquence indéterminée | Risque d'extravasation: vésicant. |
| Affections du rein et des voies urinaires. | Rare | Toxicité rénale. |
| Affections des organes de reproduction et du sein. | Rare | Gynécomastie. |
| | Fréquence indéterminée | Infertilité, tératogénicité. |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquence indéterminée | Anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie) |

* Un risque accru de toxicités pulmonaires a été rapporté chez les femmes lors de traitements avec des schémas de conditionnement et de greffes de CSH. À ce jour, ce risque accru est décrit pour le traitement en tant que tel, qu'il s'agisse de schémas de conditionnement sans carmustine (p. ex. TBI ou busulfan-cyclophosphamide) ou avec carmustine (BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan ou CBV : cyclophosphamide, carmustine et étoposide).

Description de certains effets indésirables

Myélosuppression

La myélosuppression est très fréquente et débute après 7 à 14 jours d'administration avec une disparition après 42 à 56 jours d'administration. La myélosuppression est liée à la dose et à la dose cumulée, et souvent biphasique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Fibrose pulmonaire (avec une issue fatale), infiltration pulmonaire.

La toxicité pulmonaire a été observée chez jusqu'à 30 % de patients. Dans les cas où la toxicité pulmonaire est apparue en début de traitement (au cours des trois premières années de traitement), une infiltration pulmonaire et/ou une fibrose pulmonaire sont survenues, dont certaines ont été mortelles. Les patients étaient âgés de 22 mois à 72 ans. Les facteurs de risque incluent le tabagisme, une pathologie respiratoire, des anomalies radiologiques existantes, une irradiation thoracique séquentielle ou concomitante ainsi que l'association avec d'autres substances actives susceptibles d'entraîner des lésions pulmonaires. L'incidence des effets indésirables est probablement liée à la dose; des doses cumulées comprises entre 1 200 et 1 500 mg/m² ont été associées à un risque accru de fibrose pulmonaire. Au cours du traitement, des tests de la fonction pulmonaire (CVF, DLCO) doivent être effectués régulièrement. Les patients ayant dans ces tests une valeur initiale inférieure à 70 % de la capacité vitale forcée ou de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone attendue présentent particulièrement un risque.

Chez les patients ayant reçu de la carmustine durant l'enfance ou l'adolescence, des cas de fibrose pulmonaire apparue extrêmement tardivement (jusqu'à 17 ans après le traitement) ont été décrits. Une étude de suivi à long terme portant sur 17 patients ayant survécu à des tumeurs cérébrales durant l'enfance a montré que huit d'entre eux ont succombé à une fibrose pulmonaire. Deux de ces huit décès sont survenus au cours des trois premières années de traitement et six d'entre eux 8 à 13 ans après le traitement. L'âge médian des patients décédés au cours du traitement était de 2,5 ans (1-12 ans), l'âge médian des survivants à long terme sous traitement était de 10 ans (5-16 ans). Tous les patients âgés de moins de 5 ans au moment du traitement sont décédés d'une fibrose pulmonaire; ni la dose de carmustine, ni une dose supplémentaire de vincristine ni une irradiation spinale n'ont eu d'influence sur l'issue fatale.

Une fibrose pulmonaire a été diagnostiquée chez tous les survivants disponibles pour un suivi. L'utilisation de la carmustine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans est contre-indiquée, voir rubrique 4.3.

Une toxicité pulmonaire s'est également manifestée dans la phase post-commercialisation sous la forme d'une pneumopathie et d'une maladie pulmonaire interstitielle. Une pneumopathie est observée pour des doses > 450 mg/m² et une maladie pulmonaire interstitielle est observée en cas de traitement prolongé et de dose cumulée > 1 400 mg/m².

Potentiel émétogène

Le potentiel émétogène est élevé pour des doses > 250 mg/m² et élevé à modéré pour des doses ≤ 250 mg/m². Des nausées et des vomissements aigus apparaissent 2 à 4 heures après l'administration et durent pendant 4 à 6 heures.

Toxicité rénale

La toxicité rénale est un effet indésirable rare, mais elle est observée pour des doses cumulées < 1 000 mg/m².

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté via (voir détails ci-dessous).

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

| | |
|---|---|
| EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles | Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou |
|---|---|

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/directionsante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Le principal symptôme d'une intoxication est une myélosuppression. De plus, les effets indésirables graves suivants peuvent survenir: nécrose du foie, pneumopathie interstitielle, encéphalomyélite. Il n'existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, agents alkylants, nitrosourées, code ATC: L01AD01

Mécanisme d'action

La carmustine est un agent antinéoplasique non spécifique de la phase du cycle cellulaire de type nitrosourée, qui exerce une cytotoxicité tumorale par de multiples mécanismes. En tant qu'agent alkylant, elle peut alkylater les sites réactifs des nucléoprotéines, interférant ainsi avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN et la réparation de l'ADN. Elle est capable de former des pontages interbrins dans l'ADN, ce qui empêche la réplication et la transcription de l'ADN. En outre, la carmustine est connue pour permettre la carbamylation des résidus lysine des protéines, entraînant l'inactivation irréversible des enzymes, notamment la glutathion réductase. L'activité de carbamylation de la carmustine est généralement considérée moins importante que l'activité d'alkylation dans son action sur les tumeurs, mais la carbamylation peut servir à inhiber la réparation de l'ADN.

Effets pharmacodynamiques

Les activités antinéoplasiques et toxiques de la carmustine peuvent être dues à ses métabolites. La carmustine et les nitrosourées associées sont instables en phase aqueuse et se dégradent spontanément en intermédiaires réactifs capables d'alkylation et de carbamylation. Les intermédiaires alkylants seraient responsables de l'effet antitumoral de la carmustine. Cependant, les avis divergent sur le rôle des intermédiaires carbamylants en tant que médiateurs des effets biologiques sur les nitrosourées. D'une part, il a été rapporté que leur activité de carbamylation contribue aux propriétés cytotoxiques de leur médicament parent en inhibant les enzymes de réparation de l'ADN. D'autre part, on a émis l'hypothèse que les espèces carbamylantes peuvent induire certains des effets toxiques de la carmustine

La carmustine traverse la barrière hémato-encéphalique sans difficulté du fait de sa nature lipophile.

Population pédiatrique

Carmustine Obvius ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La carmustine administrée par voie intraveineuse est rapidement dégradée, aucune substance intacte n'étant détectable après 15 minutes. Du fait d'une forte liposolubilité et d'un manque d'ionisation au pH physiologique, la carmustine traverse très bien la barrière hémato-encéphalique. Les taux de radioactivité dans le fluide cérébrospinal sont au moins supérieurs de 50 % à ceux mesurés de façon concomitante dans le plasma. La cinétique de la carmustine chez l'homme est caractérisée par un modèle à deux chambres. Après la perfusion intraveineuse pendant 1 heure, le taux plasmatique de carmustine chute selon un mode biphasique. La demi-vie α est de 1 à 4 minutes et la demi-vie β est de 18 à 69 minutes.

Biotransformation

On pense que les métabolites de la carmustine sont à l'origine des activités antinéoplasique et toxique.

Élimination

Approximativement 60 à 70 % d'une dose totale sont excrétés dans les urines en 96 heures et environ 10 % sous forme de CO₂ respiratoire. Le sort du produit restant n'est pas connu.

5.3 Données de sécurité préclinique

La carmustine s'est avérée embryotoxique et tératogène chez les rats et embryotoxique chez les lapins à des doses équivalentes à la dose humaine. La carmustine a affecté la fertilité des rats mâles à des doses supérieures à la dose humaine. La carmustine, à des doses cliniquement pertinentes, s'est avérée cancérigène chez les rats et les souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

pas d'excipients.

Solvant

éthanol, anhydre.

6.2 Incompatibilités

La solution intraveineuse est instable dans des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC). Tous les plastiques entrant en contact avec la solution pour perfusion de carmustine (par exemple, set de perfusion, etc.) doivent être en polyéthylène sans PVC; si tel n'est pas le cas, des récipients en verre doivent être utilisés.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans.

Après reconstitution et dilution

La solution doit être administrée dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution du produit. Les solutions doivent être protégées de la lumière jusqu'à la fin de l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon en verre brun hydrolytique de type I (50 mL) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 20 mm de couleur gris clair et scellé par une capsule amovible en aluminium rouge sombre.

Solvant

ampoule en verre transparent de type I (5 mL).

Chaque boîte contient un flacon de 100 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion et une ampoule de 3 mL de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre de carmustine pour solution à diluer pour perfusion ne contient pas de conservateurs et n'est pas destinée à un flacon multidose. La reconstitution et les dilutions ultérieures doivent être effectuées dans des conditions aseptiques.

Le produit lyophilisé ne contient pas de conservateurs et ne convient que pour une utilisation unique. Le lyophilisat peut avoir l'apparence d'une poudre fine. Sa manipulation peut toutefois le faire apparaître comme un lyophilisat plus lourd et grumeleux plutôt qu'un lyophilisat poudreux du fait de l'instabilité mécanique du gâteau de lyophilisation. La présence d'un film huileux peut être une indication de la fusion du médicament. L'utilisation de tels produits n'est pas acceptée à cause du risque d'écarts de température de plus de 30 °C. Ce médicament ne doit plus être utilisé. Si vous avez des incertitudes quant au refroidissement adéquat du produit, vous devez immédiatement inspecter chacun des flacons contenus dans la boîte. Pour cette vérification, inspectez le flacon sous une lumière vive.

Reconstitution et dilution de la poudre pour solution à diluer pour perfusion

Dissoudre la carmustine (100 mg de poudre) avec les 3 mL d'éthanol réfrigéré stérile fournis dans l'emballage primaire (flacon en verre brun). La carmustine doit être complètement dissoute dans l'éthanol avant d'ajouter l'eau stérile pour préparations injectables.

Ajouter ensuite de manière aseptique 27 mL d'eau stérile pour préparations injectables à la solution alcoolique. La solution mère de 30 mL doit être mélangée minutieusement. La reconstitution, comme recommandé, donne une solution mère transparente, incolore à jaune pâle.

La solution mère de 30 mL doit être diluée immédiatement en y ajoutant soit 500 mL d'une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %), soit 500 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans des récipients en verre. La solution diluée de 530 mL (c'est-à-dire la solution prête à l'emploi) doit être mélangée pendant au moins 10 secondes avant l'administration. La solution prête à l'emploi doit être administrée sur une période de 1 à 2 heures et l'administration doit être terminée dans les 3 heures suivant la reconstitution du produit.

L'administration de la perfusion doit être effectuée à l'aide d'un set de perfusion en PE sans PVC.

Durant l'administration du médicament, le récipient doit être une verrerie appropriée. De plus, la solution prête à l'emploi doit être protégée de la lumière (par exemple, en utilisant une feuille d'aluminium enroulée autour du récipient de la solution prête à l'emploi) et de préférence conservée à une température inférieure à 20-22 °C, étant donné que la carmustine se dégrade plus vite à des températures plus élevées.

La perfusion de Carmustine Obvius sur une période plus brève qu'une heure peut provoquer une douleur intense et une brûlure au site d'injection (voir rubrique 4.2).

Les consignes de sécurité pour la manipulation et l'élimination des agents antinéoplasiques doivent être respectées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93

1081 CN Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/18/1278/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19.07.2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30.04.2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>