

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Carmustine Tillomed 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 (voir rubrique 6.6), 1 ml de solution contient 33,3 mg de carmustine.

Excipient à effet notable

Chaque flacon de solvant contient 3 ml de propylène glycol (équivalent à 3,1125 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 jaune pâle avec petites quantités de flocons secs ou sous forme de masse sèche solidifiée.

Solvant: liquide visqueux, limpide et incolore.

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

pH: 4,0 à 6,8 dilué ou non avec solution physiologique ou solution de dextrose à 5 %.

Osmolarité: 320 à 390 mOsmol/l (si dilué dans une solution pour injection de dextrose 50 mg/ml [5 %]) ou dans une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml [0,9 %])

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La carmustine est indiquée en tant que traitement palliatif en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques approuvés dans les pathologies suivantes:

- Tumeurs cérébrales – glioblastome, médulloblastome, astrocytome et tumeurs cérébrales métastatiques.
- Myélome multiple – en association avec des glucocorticoïdes tels que la prednisone.
- Maladie de Hodgkin – en tant que traitement secondaire en association avec d'autres médicaments approuvés chez les patients qui rechutent pendant qu'ils sont sous traitement de fond ou qui ne répondent pas au traitement de fond.
- Lymphomes non hodgkiniens – en tant que traitement secondaire en association avec d'autres médicaments approuvés chez les patients qui rechutent sous traitement de fond ou qui ne répondent pas au traitement de fond.

- Tumeurs du tractus gastro-intestinal
- Mélanome malin lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.
- Conditionnement avant une greffe de cellules souches (GCS) hématopoïétiques autologues dans les maladies hématologiques malignes (lymphome de Hodgkin/ lymphome non hodgkinien).

4.2 Posologie et mode d'administration

Carmustine Tillomed 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 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 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 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).

Traitement de conditionnement avant une GCS

La carmustine est administrée en association à d'autres agents chimiothérapeutiques chez les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques avant une GCS à une dose intraveineuse de 300 à 600 mg/m².

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale, la dose de carmustine doit être réduite en fonction du taux de filtration glomérulaire.

Personnes âgées

En général, le choix du dosage pour les patients âgés doit être effectué avec prudence, en commençant habituellement par la dose la plus faible pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et prendre en considération toute maladie concomitante ou les autres traitements.

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, de surveiller la fonction rénale et de réduire la dose en conséquence.

~~Chez les patients âgés, l'incidence de stomatite (mucosite buccale) est plus élevée lorsque de fortes doses de carmustine sont administrées.~~

Enfants et adolescents

La carmustine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3) en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration :

Pour une utilisation intraveineuse, après reconstitution supplémentaire.

La solution prête à l'emploi obtenue doit ensuite être administrée immédiatement par goutte-à-goutte intraveineux pendant une à deux heures, à l'abri de la lumière. La durée de la perfusion ne doit jamais être inférieure à une heure, afin de ne pas provoquer de brûlures et de douleurs au niveau de la zone de perfusion. La zone de perfusion doit être surveillée pendant 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 ou myélosuppression.
- Insuffisance rénale (terminale) sévère
- Enfants et adolescents
- Allaitement (se référer à la rubrique 4.6)

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. La fréquence des réactions indésirables 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.

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.

L'utilisation de la carmustine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans est contre-indiquée ; voir rubrique 4.3.

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

Un risque accru de toxicités pulmonaires a été rapporté avec les traitements de conditionnement et les GCS chez les femmes. À ce jour, ce risque accru a été décrit pour le traitement lui-même, y compris le traitement de conditionnement sans carmustine (par exemple, TBI ou busulfan, cyclophosphamide) ou avec carmustine (BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan, ou CBV : cyclophosphamide, carmustine et étoposide).

Il a été démontré que le traitement à forte dose de carmustine (en particulier avec 600 mg/m²) avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques augmente le risque d'incidence et de sévérité des toxicités pulmonaires. Par conséquent, chez les patients présentant d'autres risques de toxicités pulmonaires, l'utilisation de la carmustine doit être évaluée par rapport à ces risques.

Traitement à forte dose

Le traitement à forte dose de carmustine augmente le risque et la sévérité des infections, des toxicités cardiaque, hépatique, gastro-intestinale et rénale, ainsi que des troubles du système nerveux et des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie).

Comorbidités et mauvais statut de la maladie

Les patients présentant des comorbidités et un statut plus mauvais de la maladie sont à risque accru d'effets indésirables. Cela est particulièrement important pour les patients âgés.

La carmustine est cancérigène chez les rats et les souris à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'homme en fonction de la surface corporelle.

Toxicité de la moelle osseuse

La toxicité retardée et cumulative de la moelle osseuse est un effet indésirable toxique commun 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. De plus, les fonctions hépatique, rénale et pulmonaire doivent être examinées et surveillées régulièrement pendant le traitement par carmustine (*voir rubrique 4.8*). Les doses de Carmustine ne doivent pas être répétées plus fréquemment que toutes les six semaines.

La myélosuppression est très fréquente et débute 7 à 14 jours après l'administration avec un rétablissement observé 42 à 56 jours après l'administration. La myélosuppression est liée à la dose et à la dose cumulée, et souvent biphasique. La thrombocytopénie est généralement plus prononcée que la leucopénie, mais les deux sont des effets indésirables limitant la dose. L'anémie est fréquente, mais est généralement moins prononcée.

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*).

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

Les femmes en âge de procréer 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. (*voir rubrique 4.6*).

Carmustine Tillomed contient du propylène glycol

Le propylène glycol contenu dans ce médicament peut avoir les mêmes effets que la consommation d'alcool et augmenter la probabilité d'effets secondaires.

Ne pas utiliser ce médicament chez les enfants de moins de 5 ans.

Utiliser ce médicament sur recommandation d'un médecin uniquement. Votre médecin peut vous faire effectuer des analyses supplémentaires pendant la prise de ce médicament.

Administration parentérale

La compatibilité intra-artérielle n'a pas été évaluée. Des lésions tissulaires graves sont prévisibles en cas d'administration intra-artérielle par inadvertance.

L'injection directe de carmustine dans l'artère carotide, effectuée dans un cadre expérimental, a été associée à une toxicité oculaire.

Lors de l'administration de carmustine, des réactions au site d'administration peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion afin de prévenir une éventuelle infiltration au cours de l'administration. On ne connaît pas actuellement de méthode spéciale de prise en charge de l'extravasation.

Un contact accidentel de la solution pour perfusion reconstituée avec la peau a entraîné des brûlures et une pigmentation excessive des zones concernées.

Une toxicité locale sur les tissus mous résultant d'une extravasation de la carmustine a été rapportée. L'infiltration de carmustine peut provoquer un gonflement, des douleurs, un érythème, une brûlure et une nécrose de la peau.

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) ou d'augmentation de la myélotoxicité (p. ex., leucopénie et neutropénie)

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

Une thrombopénie et une leucopénie sont prévisibles en cas d'association avec d'autres médicaments myélosuppresseurs, p. ex., méthotrexate, cyclophosphamide, procarbazine, chlorméthine (moutarde azotée), fluorouracile, vinblastine, actinomycine (dactinomycine), bléomycine, doxorubicine (adriamycine) – ou chez les patients dont la réserve de moelle osseuse est réduite en raison de la maladie ou d'un traitement antérieur

Il existe une possibilité de résistance croisée avec d'autres substances alkylantes, p. ex., chlorométhine et cyclophosphamide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer 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 bénéfiques 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. Si Carmustine est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente contracte une grossesse pendant un traitement par Carmustine, 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 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

Aucune étude n'a été entreprise sur les conséquences du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, il faudra prendre en compte la possibilité que des vertiges, qui sont un effet indésirable rapporté pour ce médicament, puissent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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.

La dose élevée est définie comme $> 200 \text{ mg/m}^2$

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
		Les effets secondaires cliniquement importants sont <i>en italique</i>
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Infections opportunistes (y compris issue fatale)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aiguë, dysplasie médullaire - suite à une utilisation à long terme.
	Fréquence indéterminée	Tumeurs malignes secondaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie.
	Très fréquent	<i>Myélosuppression</i>
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie)
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 convulsive tonico-clonique (crise de grand mal).
Affections oculaires	Très fréquent	Toxicités oculaires, rougeur conjonctivale transitoire et vision floue due à des hémorragies rétinienne.
	Rare	Neurorétinite
Affections cardiaques	Très fréquent	Hypotension (traitement à forte dose).
	Fréquence indéterminée	Tachycardie, douleur thoracique
Affections vasculaires	Très fréquent	Phlébite
	Rare	Maladie veino-occlusive (traitement à forte dose)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	<i>Toxicité pulmonaire¹, fibrose interstitielle (avec traitement prolongé et dose cumulée* > 1400 mg/m²) Pneumopathie (pour les</i>

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
		Les effets secondaires cliniquement importants sont <i>en italique</i>
		<i>doses > 450 mg/m²</i>).
	Rare	<i>Fibrose interstitielle (avec des doses réduites).</i>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	<i>Nausées et vomissements, sévères ; potentiel émétogène > 250 mg/m² moyen-élevé ; commence dans les 2 à 4 heures après l'administration et dure pendant 4 à 6 heures</i>
	Fréquent	Anorexie, constipation, diarrhée, stomatite.
	Rare	Saignements gastro-intestinaux
	Fréquence indéterminée	Entérocolite neutropénique
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	Fréquence indéterminée	<i>Risque d'extravasation: vésicant</i>
	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 (accrues avec des temps d'administration inférieurs à 1 à 2 heures), réaction au site d'injection.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, azotémie, diminution du volume des reins
	Rare	<i>Toxicité rénale</i>
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Gynécomastie.
	Fréquence indéterminée	Infertilité, tératogénicité.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Sensation de brûlure au site d'injection
	Très rare	Thrombophlébite

¹La toxicité pulmonaire se manifeste également par une pneumopathie et une pneumopathie interstitielle dans l'expérience post-commercialisation

* Un risque accru de toxicités pulmonaires lors d'un traitement avec des régimes de conditionnement et HPCT pour les femmes a été signalé. Jusqu'à présent, ce risque accru est décrit pour le traitement lui-même, y compris les régimes de conditionnement sans carmustine (par exemple, TBI ou busulfan-cyclophosphamide) ou avec carmustine (BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan ou CBV : cyclophosphamide, carmustine et étoposide).

Description de réactions indésirables sélectionnées

Myélosuppression

La myélosuppression est très fréquente et débute 7 à 14 jours après l'administration avec un rétablissement observé 42 à 56 jours après l'administration. La myélosuppression est liée à la dose et à la dose cumulée, et souvent biphasique. La thrombocytopénie est généralement plus prononcée que la leucopénie, mais les deux sont des effets indésirables limitant la dose. L'anémie est fréquente, mais est généralement moins prononcée.

Troubles oculaires

Une perfusion intraveineuse rapide peut entraîner une hémorragie conjonctivale dans les 2 heures, d'une durée approximative de 4 heures.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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.

La toxicité pulmonaire s'est également manifestée au cours de la phase de post-commercialisation sous la forme d'une pneumonite et d'une pneumopathie interstitielle. La pneumonite est observée avec des doses $> 450 \text{ mg/m}^2$ et la pneumopathie interstitielle est observée en cas de traitement prolongé et de dose cumulée $> 1\ 400 \text{ mg/m}^2$

Potentiel émétogène

Le potentiel émétogène est élevé aux doses $> 250 \text{ mg/m}^2$ et élevé à modéré aux doses $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. La nausée et les vomissements sont graves, commencent dans les 2 à 4 heures suivant l'administration et durent pendant 4 à 6 h.

Toxicité rénale

La toxicité rénale est rare, mais survient à des doses cumulées $< 1000 \text{ mg/m}^2$. Des modifications rénales avec réduction du volume rénal, azotémie progressive et insuffisance rénale ont été rapportées après des doses cumulées élevées et après un traitement à long terme par la carmustine et des nitroso-urées apparentées. L'insuffisance rénale a également été observée après un faible nombre total de doses.

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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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. Il n'y a pas de substances myélo-protectrices connues. La greffe de moelle osseuse pourrait être une mesure efficace.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La carmustine (1,3-bis (2-chloroéthyl)-1-nitroso-urée) est un agent antinéoplasique non spécifique de la phase du cycle cellulaire de type nitroso-urée, qui exerce une

cytotoxicité tumorale par de multiples mécanismes. En tant qu'agent alkylant, elle peut alkyler 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 nitroso-urées. 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 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. Ce qu'il advient des 20 à 30 % restants est indéterminé.

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 le rat et la souris, avec une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

pas d'excipients

Solvant

Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

La solution pour perfusion est instable dans des récipients en polychlorure de vinyle (PVC). La solution de carmustine peut être administrée à partir de flacons en verre ou d'un récipient en polypropylène uniquement, à l'aide d'un ensemble de perfusion sans PVC.

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

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Après reconstitution selon les recommandations, la carmustine pour injection est stable pendant 480 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et 24 heures à température ambiante (25 °C ± 2 °C) dans un récipient en verre. Avant utilisation, les flacons reconstitués doivent être examinés pour vérifier qu'il n'y a pas de formation de cristaux. Si des cristaux sont observés, ils peuvent être redissous en réchauffant le flacon à température ambiante sous agitation.

La solution reconstituée, diluée à 500 ml avec du chlorure de sodium pour injection ou du dextrose à 5 % pour injection, conservée dans des récipients en verre ou en polypropylène, est physiquement et chimiquement stable pendant 8 heures à 25 °C ± 2 °C, à l'abri de la lumière. Ces solutions sont également stables jusqu'à 48 heures dans des conditions réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C) et pendant 6 heures supplémentaires à 25 °C ± 2 °C, à l'abri de la lumière.

La solution doit être conservée à l'abri 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 les flacons 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 ambré de type I (30 ml) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris foncé et scellé par un opercule en polypropylène.

Solvant

Flacon en verre transparent de type I (5 ml) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris et scellé par un opercule en polypropylène.

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament ne contient aucun conservateur et n'est pas destinée à être utilisée sous forme de flacon multidose. La reconstitution et les dilutions ultérieures doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

La conservation de la carmustine à 27 °C ou à une température supérieure peut conduire à la liquéfaction de la substance, en raison du point de fusion bas de la carmustine (environ 30,5 °C à 32,0 °C). Une indication de la décomposition est l'apparition d'un film d'huile au fond du flacon qui est visible lorsque le flacon est exposé à une lumière vive. Ce médicament ne doit plus être utilisé. Des manifestations physiques se traduisant par des flocons pointus allant jusqu'à une masse solidifiée peuvent survenir dans le flacon non ouvert sans qu'une décomposition de la carmustine n'ait lieu.

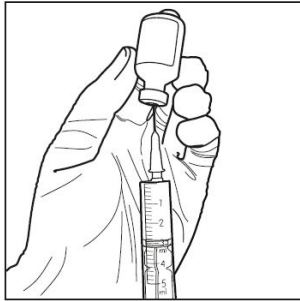
Reconstitution et Dilution de chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion

Dissoudre la carmustine (100 mg de poudre) avec les 3 ml de diluant stérile (solution injectable de propylène glycol) fourni jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Utiliser le flacon de propylène glycol pour la reconstitution seulement après avoir atteint la température ambiante et utiliser l'aiguille de plus grand diamètre (aiguille de calibre inférieur à 22) pour retirer le diluant du flacon. Un guide étape par étape pour la reconstitution est disponible ci-après.

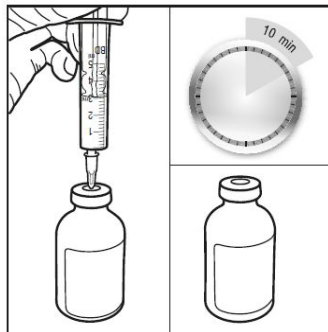
Étape 1 : Sortez les deux flacons de la boîte et laissez-les atteindre la température ambiante. (10 minutes min.).



Étape 2 : Prélevez de manière aseptique 3 ml de diluant stérile dans le flacon de diluant à l'aide d'une seringue stérile. Réalisez un prélèvement complet (3 ml) de diluant stérile dans la seringue.



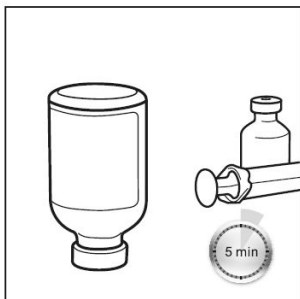
Étape 3 : Injectez le diluant stérile dans le flacon contenant 100 mg de Carmustine et laissez le produit s'humidifier pendant au moins 10 minutes.



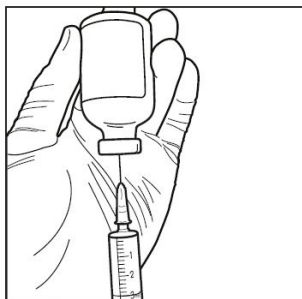
Étape 4 : Agitez le flacon (selon un mouvement circulaire) pendant au moins 60 secondes sans interruption pour obtenir une solution limpide.



Étape 5 : Maintenez le flacon reconstitué à l'envers pendant 5 minutes.



Étape 6 : Prélevez de manière aseptique la solution reconstituée avec le flacon à l'envers uniquement et préparez la solution pour la perfusion après une nouvelle dilution.



Chaque ml de la solution reconstituée contiendra 33,3 mg de carmustine⁷.

La reconstitution, telle que recommandée, donne une solution jaunâtre.

La solution reconstituée doit en outre être diluée à 500 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 % ou une solution injectable de dextrose à 5 %. La solution résultante contient une concentration finale de 0,2 mg/ml de carmustine et doit être conservée à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, les flacons reconstitués doivent être examinés pour vérifier qu'il n'y a pas de formation de cristaux. Si des cristaux sont observés, ils peuvent être redissous en réchauffant le flacon à température ambiante sous agitation. Les flacons reconstitués doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et de décoloration avant l'administration.

La solution prête à l'emploi doit être administrée pendant 1 à 2 heures, à l'abri de la lumière. L'administration doit être terminée 3 heures au maximum après la reconstitution/dilution du médicament.

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

L'administration doit être effectuée avec un set de perfusion PE sans PVC.

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Allemagne

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE563546

**9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE
RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12 juin 2020

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2025