

**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, medulloblastome, astrocytome et épendymome), tumeurs cérébrales métastatiques;
- Thérapie secondaire dans le traitement du lymphome non hodgkinien et de la maladie de Hodgkin.
- Tumeurs du tractus gastro-intestinal,
- Mélanome malin en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques
- 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>, taux de leucocytes supérieur à 4 000/mm<sup>3</sup>), 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/mm<sup>3</sup></i> | <i>Taux de plaquettes/mm<sup>3</sup></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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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 entérocolite neutropénique peut survenir en tant qu'événement indésirable lié au traitement.

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 (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/m<sup>2</sup> 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)*<br>Pneumopathie.  |
|  | Rare                   | Fibrose interstitielle (avec des doses réduites).   |
| Affections gastro-intestinales                         | Très fréquent          | Potentiel émétogène.<br>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"> <li>- une augmentation réversible de la bilirubine;</li> <li>- une augmentation réversible de la phosphatase alcaline;</li> <li>- une augmentation réversible de la SGOT.</li> </ul> |
| 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> et une maladie pulmonaire interstitielle est observée en cas de traitement prolongé et de dose cumulée > 1 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Potentiel émétogène

Le potentiel émétogène est élevé pour des doses > 250 mg/m<sup>2</sup> et élevé à modéré pour des doses ≤ 250 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

### 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)

## 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 alkyliser 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  $\alpha$  est de 1 à 4 minutes et la demi-vie  $\beta$  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 CO<sub>2</sub> 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**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

European Pharma Hub Ltd  
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16  
Gyál, 2360  
HONGRIE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de carmustine.  
Après reconstitution et dilution, un mL de solution contient 3,3 mg de carmustine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Éthanol. Consulter la notice pour plus de détails.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon contenant 100 mg de poudre  
1 ampoule contenant 3 mL de solvant

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour usage unique exclusivement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique: manipuler avec précaution. Éviter tout contact cutané avec la solution à diluer pour perfusion. Peut provoquer des anomalies congénitales.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution/dilution: consulter la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CP:  
NS:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON CONTENANT LA POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Carmustine Obvius 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
carmustine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de carmustine.  
Après reconstitution et dilution, un mL de solution contient 3,3 mg de carmustine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
100 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour usage unique exclusivement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique: manipuler avec précaution. Éviter tout contact cutané avec la solution à diluer pour perfusion. Peut provoquer des anomalies congénitales.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré.

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS  
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**AMPOULE CONTENANT LE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Carmustine Obvius  
éthanol anhydre  
IV.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

À des fins de dissolution uniquement

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**



## Notice: Information de l'utilisateur

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

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la présente notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Carmustine Obvius et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Carmustine Obvius
3. Comment utiliser Carmustine Obvius
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Carmustine Obvius
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Carmustine Obvius et dans quel cas est-il utilisé**

Carmustine Obvius est un médicament qui contient de la carmustine. La carmustine appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés nitrosourées, qui agissent en ralentissant la croissance des cellules cancéreuses.

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, medulloblastome, astrocytome et épendymome), tumeurs cérébrales métastatiques;
- Thérapie secondaire dans le traitement du lymphome non hodgkinien et de la maladie de Hodgkin.
- Tumeurs du tractus gastro-intestinal ou du tube digestif
- Mélanome malin (cancer de la peau)
- Comme conditionnement avant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en cas de malignités hématologiques (maladie de Hodgkin/lymphome non hodgkinien)

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Carmustine Obvius**

##### **N'utilisez jamais Carmustine Obvius :**

- si vous êtes allergique à la carmustine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous souffrez d'une inhibition de la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse et que votre nombre de plaquettes, de globules blancs (leucocytes) ou de globules rouges (érythrocytes) est par conséquent réduit, à la suite d'une chimiothérapie ou pour d'autres motifs;
- si vous souffrez d'une dysfonction rénale de grade élevé;
- chez les enfants et les adolescents;
- Si vous allaitez

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Carmustine Obvius.

Le principal effet indésirable de ce médicament est une inhibition tardive de la moelle osseuse, qui peut se traduire par une fatigue, des saignements de la peau et des muqueuses et par des infections et de la fièvre dues à des modifications de la formule sanguine. Par conséquent, votre médecin effectuera un contrôle hebdomadaire de la numération sanguine pendant au moins 6 semaines après l'administration d'une dose. À la posologie recommandée, les cycles de traitement par Carmustine Obvius ne devraient pas être administrés plus fréquemment que toutes les six semaines. La posologie sera confirmée en fonction de la numération sanguine.

Avant le traitement, vos fonctions hépatique, pulmonaire et rénale seront testées et observées régulièrement au cours du traitement.

L'utilisation de Carmustine Obvius pouvant entraîner des lésions pulmonaires, une radiographie du thorax et des tests de la fonction pulmonaire seront effectués avant de commencer le traitement (veuillez consulter également la rubrique «Quels sont les effets indésirables éventuels?»).

Le traitement à dose élevée de Carmustine Obvius (jusqu'à 600 mg/m<sup>2</sup>) est uniquement réalisé en association avec une greffe de cellules souches consécutive. Une telle dose élevée peut augmenter la fréquence ou la sévérité de toxicités pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque et gastro-intestinale, ainsi que celles d'infections et de troubles de l'équilibre des électrolytes (faibles taux sanguins de potassium, de magnésium, de phosphate).

Lors d'un traitement avec des agents chimiothérapeutiques, des douleurs abdominales (entéocolite neutropénique) peuvent survenir en tant qu'événement indésirable lié au traitement.

Votre médecin vous parlera de la possibilité de lésions pulmonaires et de réactions allergiques ainsi que de leurs symptômes. Si de tels symptômes apparaissent, vous devez contacter immédiatement votre médecin (voir rubrique 4).

## **Enfants et adolescents**

Carmustine Obvius ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Carmustine Obvius**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, tel que:

- la phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie;
- la dexaméthasone, utilisée comme agent anti-inflammatoire et immunosuppresseur;
- la cimétidine, utilisée pour traiter les problèmes d'estomac comme l'indigestion;
- la digoxine, utilisée si vous avez un rythme cardiaque irrégulier;
- le melphalan, un médicament anticancéreux.

## **Carmustine Obvius avec de l'alcool**

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

## Grossesse et fertilité

Carmustine Obvius ne doit pas être utilisé pendant la grossesse parce qu'il peut être nocif pour votre enfant à naître. Par conséquent, ce médicament ne doit pas normalement être administré

aux femmes enceintes. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour l'enfant à naître. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse au cours du traitement par ce médicament et pendant six mois au moins après la fin du traitement.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser une contraception appropriée pendant le traitement par Carmustine Obvius pendant au moins 6 mois après la fin du traitement afin d'éviter que leur partenaire ne contracte une grossesse.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter lorsque vous prenez ce médicament et jusqu'à 7 jours après le traitement. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de 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. Vous devez demander conseil à votre médecin avant de conduire un véhicule ou de manipuler des outils ou des machines parce que la quantité d'alcool dans ce médicament peut diminuer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

#### **Carmustine Obvius contient de l'éthanol (alcool)**

Ce médicament contient 2,4 g d'alcool (éthanol) par flacon, ce qui correspond à 25,92 g par dose maximale (10 % vol.). La quantité d'alcool contenue dans une dose maximale (600 mg/m<sup>2</sup> chez un patient de 70 kg) de ce médicament équivaut à celle contenue dans 648 ml de bière ou 259 ml de vin.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En effet, celle-ci peut affecter votre capacité de jugement et votre vitesse de réaction.

Si vous souffrez d'épilepsie ou de problèmes de foie, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous êtes enceinte, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous souffrez d'une dépendance à l'alcool, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment utiliser Carmustine Obvius**

Carmustine Obvius vous sera toujours administré par un professionnel de santé ayant l'expérience des médicaments anticancéreux.

#### **Adultes**

La posologie est basée sur votre état de santé, votre taille et votre réaction au traitement. Il est généralement administré au moins toutes les 6 semaines. La dose recommandée de Carmustine Obvius en monothérapie chez des patients naïfs de tout traitement est de 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> sur deux jours consécutifs. La posologie dépendra également du fait que Carmustine Obvius est administré ou non avec d'autres médicaments anticancéreux.

Les doses seront ajustées en fonction de votre réponse au traitement.

La dose recommandée de Carmustine Obvius administrée en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques est de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse.

Votre numération sanguine fera l'objet d'un suivi fréquent pour éviter toute toxicité sur votre moelle osseuse et la posologie sera adaptée si nécessaire.

#### **Voie d'administration**

Après reconstitution et dilution, Carmustine Obvius est administré dans une veine grâce à un système de goutte à goutte (perfusion intraveineuse) sur une période d'une à deux heures à l'abri de la lumière. La durée de la perfusion doit être d'au moins une heure pour éviter toute brûlure et douleur au niveau de la zone d'injection. La zone d'injection sera surveillée durant l'administration.

La durée du traitement est déterminée par le médecin et peut varier d'un patient à l'autre.

#### **Si vous avez utilisé plus de Carmustine Obvius que vous n'auriez dû**

Dans la mesure où ce médicament vous sera administré par un médecin ou un/e infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une dose incorrecte. Si vous avez des préoccupations concernant la quantité de médicament que vous avez reçue, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

##### **Avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère:**

si vous présentez subitement une respiration sifflante, des difficultés à respirer, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (en particulier si cela affecte tout votre corps), et si vous sentez que vous allez vous évanouir. Ces symptômes peuvent être des signes de réaction allergique grave.

##### **Carmustine Obvius peut provoquer les effets indésirables suivants:**

###### **Très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- Myélosuppression tardive (diminution du nombre de cellules sanguines dans la moelle osseuse), ce qui peut accroître la probabilité d'infections en cas de diminution du nombre de globules blancs;
  - Ataxie (manque de coordination des mouvements des muscles);
  - Sensation de vertige;
  - Céphalées;
  - Rougeur transitoire de l'œil, vision floue due à des hémorragies rétiniennes;
  - Hypotension (diminution de la tension artérielle);
  - Phlébite (inflammation des veines) associée à des douleurs, gonflements, rougeurs, sensibilité;
  - Troubles respiratoires (troubles pulmonaires) avec des difficultés à respirer.
- Ce médicament peut provoquer des lésions pulmonaires (avec une issue fatale possible). Des lésions pulmonaires peuvent survenir plusieurs années après le traitement. Informez

immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants: difficulté respiratoire, toux persistante, douleurs à la poitrine, faiblesse/fatigue persistante;

- Nausées et vomissements aigus
- Lorsque le médicament est appliqué sur la peau, inflammation de la peau (dermatite);
- Un contact cutané accidentel peut provoquer une hyperpigmentation transitoire (assombrissement d'une zone de peau ou des ongles).

#### **Fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Leucémies aiguës et dysplasies médullaires (développement anormal de la moelle osseuse). Les symptômes peuvent inclure des saignements des gencives, des douleurs osseuses, la fièvre, des infections fréquentes, des saignements du nez fréquents ou graves, des grosseurs causées par le gonflement des ganglions lymphatiques dans et autour du cou, de l'avant-bras, de l'abdomen ou de l'aîne, pâleur de la peau, manque de souffle, faiblesse, fatigue ou diminution générale du tonus;
- Anémie (diminution de la quantité de globules rouges dans l'organisme);
- Encéphalopathie (maladie du cerveau). Les symptômes peuvent inclure: faiblesse musculaire dans une zone, dégradation de la prise de décision ou difficultés de concentration, mouvements de secousse involontaires, tremblements, difficulté d'élocution ou difficultés de déglutition, crises épileptiques
- anorexie;
- constipation;
- diarrhée;
- inflammation de la bouche et des lèvres;
- toxicité hépatique réversible dans le traitement à forte dose. Cela peut donner lieu à une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine (détectée par des tests sanguins);
- Alopécie (perte de cheveux);
- Rougeur de la peau;
- Réactions au site d'injection.

#### **Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Maladie veino-occlusive (occlusion progressive des veines) causant l'obstruction de très petites veines (microscopiques) dans le foie. Les symptômes peuvent inclure: l'accumulation de fluides dans l'abdomen, l'augmentation de volume de la rate, des saignements graves dans l'œsophage, le jaunissement de la peau et du blanc des yeux;
- Difficultés à respirer causées par une fibrose interstitielle (avec des doses réduites);
- Problèmes rénaux;
- Gynécomastie ((hypertrophie de la poitrine masculine).

#### **inconnue** (fréquence impossible à estimer à partir des données disponibles)

- Douleurs musculaires;
- Crises d'épilepsie (convulsions), y compris état de mal épileptique;
- Dommages tissulaires dus à une fuite dans la zone d'injection;
- Infertilité;
- Il a été démontré que la carmustine a un impact négatif sur le développement de l'enfant à naître ;
- Anomalies des électrolytes (et troubles de l'équilibre des électrolytes [faibles taux sanguins de potassium, de magnésium et de phosphate]).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la présente notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'[Annexe V](#) Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Carmustine Obvius

Ce médicament sera stocké par votre médecin ou professionnel de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

### Après reconstitution et dilution

Après reconstitution, Carmustine Obvius est stable pendant 3 heures, conservé dans un récipient en verre et protégé de la lumière.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **Ce que contient Carmustine Obvius**

- La substance active est la carmustine.  
Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de carmustine. Après reconstitution et dilution, un mL de solution contient 3,3 mg de carmustine.
- Excipients:
  - Poudre: pas d'excipients.
  - Solvant: éthanol, anhydre.

### **Comment se présente Carmustine Obvius et contenu de l'emballage extérieur**

Carmustine Obvius est constitué d'une poudre et d'un solvant pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est de couleur blanche à pratiquement blanche, fournie dans un flacon en verre brun. Le solvant est un liquide incolore limpide fourni dans une ampoule en verre transparent.

Chaque boîte de Carmustine Obvius contient un flacon de 100 mg de poudre et une ampoule de 3 mL de solvant.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

European Pharma Hub Ltd.  
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.  
Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien, Hrvatska, Italia, Κύπρος, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, România, Slovenija, Slovenská republika**  
Obvius Investment B.V.  
The Netherlands

**Nederland**  
BModesto B.V.  
Minervaweg 2  
NL-8239 DL  
Lelystad  
Tel: + 31 (0) 320216387  
[info@bmodesto.com](mailto:info@bmodesto.com)

**България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija**  
Nexcape Pharmaceuticals B.V.  
Martinfield Business Centre, 15  
Martinfield, Welwyn Garden City AL7 1HG  
United Kingdom  
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070  
[operations@nexcapepharma.com](mailto:operations@nexcapepharma.com)

**Österreich**  
AGEA Pharma GmbH  
Goldeggasse 7/7  
A-1040 Wien  
Tel: + 43 (0)13360141  
[office@ageapharma.com](mailto:office@ageapharma.com)

**Danmark, Sverige, Norge, Suomi/Finland, Ísland**  
Oresund  
Sundvaenget 10  
2900 Hellerup  
Denmark  
Tlf: + 45 (0)40763916  
[info@oresundpharma.com](mailto:info@oresundpharma.com)

**Polska**  
Medac GmbH Sp. z o.o.  
Oddzial w Polsce  
ul. Postepu 21 B  
PL-02-676 Warszawa  
Tel.: + 48 (0)224300030  
[contact@medac.pl](mailto:contact@medac.pl)

**Deutschland**  
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH,  
Theaterstrasse 6  
D-22880 Wedel  
Tel.: + 49 (0)41038006-0  
[contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

**Portugal**  
medac GmbH  
Sucursal em Portugal  
Alameda António Sérgio no. 22-60. C  
P-1495-132 Algés  
Tel: + 351 (0) 214107583  
[geral@medac.pt](mailto:geral@medac.pt)

**España**  
Laboratorios Gebro Pharma S. A.  
Avenida Tibidabo, 29  
E-08022 Barcelona  
Tel: + 34 (0)932058686  
[laboratorios@gebro.es](mailto:laboratorios@gebro.es)

**United Kingdom**  
medac Pharma LLP  
Scion House  
Stirling University Innovation Park  
Stirling FK9 4NF - UK  
Tel: + 44 (0) 1786458086  
[info@medacpharma.co.uk](mailto:info@medacpharma.co.uk)

**France**  
medac SAS  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
F-69007 Lyon  
Tél: + 33 (0)437661470  
[contact@medac.fr](mailto:contact@medac.fr)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le**

**Autres sources d'informations**

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



-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

*Ces informations sont une brève description, basée sur l'actuel RCP, de la préparation et/ou de la manipulation, des incompatibilités, de la posologie du médicament, du surdosage ou des mesures de surveillance et des études de laboratoire.*

La poudre de Carmustine Obvius 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.

En respectant les conditions de stockage recommandées, il est possible d'éviter toute décomposition du flacon non ouvert jusqu'à la date d'expiration mentionnée sur l'emballage.

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 les 100 mg de poudre de carmustine pour solution à diluer pour perfusion 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.

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

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 %]).

#### Mode d'administration

La solution reconstituée et diluée (c'est-à-dire la solution prête à l'emploi) doit être administrée par voie intraveineuse grâce à un système de goutte à goutte sur une période d'une à deux heures et l'administration doit être terminée dans les 3 heures suivant la reconstitution/dilution du médicament. 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.

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

La perfusion de Carmustine Obvius sur des périodes de temps plus courtes peut entraîner une douleur intense et une brûlure au site d'injection. La zone d'injection doit être surveillée durant l'administration.

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

### Posologie et études de laboratoire

#### Doses initiales

La dose recommandée de Carmustine Obvius en monothérapie chez des patients naïfs de tout traitement est de 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>, taux de leucocytes supérieur à 4 000/mm<sup>3</sup>), 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.

| <i>Nadir après la dose précédente</i>    |  | <i>Pourcentage de la dose précédente à administrer</i> |
|--|--|--|
| <i>Taux de leucocytes/mm<sup>3</sup></i> | <i>Taux de plaquettes/mm<sup>3</sup></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/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse.

## Populations particulières

### Population pédiatrique

La carmustine ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité.

### Personnes âgées

De manière générale, la sélection de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence, la dose initiale habituelle étant dans la limite inférieure de l'intervalle de doses, étant donné que la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque est plus fréquente et que les maladies concomitantes ou les traitements concomitants par d'autres médicaments sont également plus fréquents. 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.

### Compatibilité/incompatibilité avec les récipients

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.