1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carmustin medac 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung enthält 100 mg Carmustin.

Nach Rekonstitution und Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml der Lösung 3,3 mg Carmustin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Ampulle Lösungsmittel enthält 3 ml Ethanol (das entspricht 2,37 g).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.

Pulver: fast weißes bis hellgelbes Lyophilisat oder Pulver.

Lösungsmittel: farblose, klare Flüssigkeit.

Der pH-Wert und die Osmolarität einer gebrauchsfertigen Lösung für die Infusion betragen:
pH 4,0 bis 5,0 und 385-397mOsm/l (bei Verdünnung in Glucose 50 mg/ml [5 %] Lösung zur Injektion) und
pH 4,0 bis 6,8 und 370-378mOsm/l (bei Verdünnung in Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] Lösung zur Injektion).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carmustin wird angewendet bei Erwachsenen als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen:

- Hirntumoren (Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom und Ependymom), Hirnmetastasen;
- Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin;
- Tumoren des Magen-Darm-Trakts,
- Malignes Melanom in Kombination mit anderen Antineoplastika
- Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carmustin medac darf nur von auf dem Gebiet der Chemotherapie erfahrenen Fachärzten und unter entsprechender ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.

Dosierung

Anfangsdosis
Die empfohlene Dosis von Carmustin medac als Einzelwirkstoff bei bisher unbehandelten Patienten beträgt 150 bis 200 mg/m^2 intravenös alle 6 Wochen. Diese kann als Einzeldosis verabreicht oder in tägliche Infusionen von z. B. 75 bis 100 mg/m^2 an zwei aufeinander folgenden Tagen aufgeteilt werden.

Falls Carmustin medac in Kombination mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder bei Patienten, bei denen die Knochenmarkreserve erschöpft ist, eingesetzt wird, sollten die Dosen entsprechend dem hämatologischen Profil des Patienten (siehe unten) angepasst werden.

Überwachung und Nachdosierung
Eine erneute Gabe von Carmustin medac sollte erst dann erfolgen, wenn die zirkulierenden Blutelemente wieder ein akzeptables Niveau erreicht haben (Thrombozyten über 100 000/mm^3, Leukozyten über 4 000/mm^3), und das in der Regel alle sechs Wochen. Die Blutwerte sollten häufig überwacht werden, und wiederholte Gaben sollten wegen der verzögerten hämatologischen Toxizität nicht vor Ablauf von sechs Wochen erfolgen.

Die Dosierung nach der Anfangsdosis sollte entsprechend der hämatologischen Reaktion des Patienten auf die vorhergehende Dosis sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln angepasst werden. Die folgende Tabelle wird als Leitfaden für die Anpassung der Dosis vorgeschlagen:

Tabelle 1

Nadir nach vorheriger Dosis		*Prozentsatz der zu verabreichenden vorherigen Dosis*
Leukozyten/mm^3	*Thrombozyten/mm^3*	
> 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 %

Bei Fällen, in denen Nadir nach der Anfangsdosis bei Leukozyten und Thrombozyten nicht in die gleiche Reihe fällt (z. B. Leukozyten > 4 000 und Thrombozyten < 25 000), sollte mit dem niedrigsten Prozentsatz der vorherigen Dosis begonnen werden (z. B. Thrombozyten < 25 000, Gabe maximal 50 % der vorherigen Dosis).

Für die Dauer der Anwendung der Carmustin-Therapie sind keine Grenzen festgelegt worden. Ist der Tumor nicht heilbar oder treten schwerwiegende oder unerträgliche Nebenwirkungen auf, muss die Carmustintherapie abgebrochen werden.

Konditionierungsbehandlung vor einer SZT

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wird Carmustin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor einer SZT in einer Dosis von 300-600 mg/m^2 intravenös angewendet.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Carmustin darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Im Allgemeinen sollte die Dosis bei einem älteren Patienten vorsichtig gewählt werden, normalerweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnend, wodurch die erhöhte Häufigkeit einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie Begleitkrankheiten oder Therapien mit anderen Arzneimitteln berücksichtigt werden. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufiger abnimmt, sollte bei der Auswahl der Dosis darauf geachtet werden, dass die glomeruläre Filtrationsrate überwacht und die Dosis entsprechend reduziert wird.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis von Carmustin medac reduziert werden, falls die glomeruläre Filtrationsrate reduziert ist.

Art der Anwendung
Carmustin medac ist zur intravenösen Anwendung nach Rückverdünnung und weiterer Verdünnung bestimmt.

Bei Rekonstitution des Pulvers mit dem im Lieferumfang enthaltenen Lösungsmittel muss eine Lösung durch Zugabe von zusätzlich 27 ml Wasser für eine Injektion hergestellt werden Die empfohlene Rekonstitution und Verdünnung ergibt eine klare, farblose bis hellgelbe Stammlösung, die zur Injektion mit 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Lösung zur Injektion weiter verdünnt werden muss.

Die auf diese Weise entstandene gebrauchsfertige Infusionslösung sollte dann sofort über einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden lichtgeschützt per Infusion verabreicht werden. Die Dauer der Infusion sollte nicht weniger als eine Stunde betragen, da es sonst zu Verbrennungen und Schmerzen im injizierten Bereich kommt. Die Einstichstelle sollte während der Verabreichung überwacht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitrosoharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Schwere Knochenmarksdepression;
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Endstadium);
- Kinder und Jugendliche;
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine pulmonale Toxizität, die durch Lungeninfiltrate und/oder Fibrose gekennzeichnet ist, tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 30 % auf. Dies kann innerhalb von 3 Jahren nach der Therapie auftreten und scheint mit Kumulativdosen von 1 200-1 500 mg/m^2 in Verbindung zu stehen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose einhergehen. Zu den Risikofaktoren gehören das Rauchen, das Vorhandensein einer Atemwegserkrankung, bereits bestehende radiologische Anomalien, sequentielle oder begleitende Thoraxbestrahlung und die Assoziation mit anderen Erregern, die Lungenschäden verursachen. Basisuntersuchen zur Lungenfunktion sowie Röntgenaufnahmen der Brust sollten zusammen mit häufigen Lungenfunktionstests während der Behandlung durchgeführt werden. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem Ausgangswert unter 70 % der prognostizierten forcierten Vitalkapazität (FVC) oder Kohlenmonoxiddiffusionskapazität (DLCO).

Es wurde über ein erhöhtes Risiko für pulmonale Toxizitäten bei Anwendung von Konditionierungsbehandlungen und einer SZT bei Frauen berichtet. Bislang ist dieses erhöhte Risiko für die Behandlung an sich beschrieben, d. h. für Konditionierungsbehandlungen ohne Carmustin (z. B. Ganzkörperbestrahlung bzw. TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid) oder mit Carmustin (BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan oder CBV: Cyclophosphamid, Carmustin und Etoposid).

Es wurde gezeigt, dass eine Hochdosistherapie mit Carmustin (insbesondere mit 600 mg/m^2) vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation das Risiko für Inzidenz und Schweregrad pulmonaler Toxizitäten erhöht. Daher muss die Anwendung von Carmustin bei Patienten mit anderen Risiken für pulmonale Toxizitäten gegen die Risiken abgewogen werden.

Bei einer Hochdosistherapie mit Carmustin steigen das Risiko und der Schweregrad in Bezug auf Infektionen, kardiale, hepatische, gastrointestinale und renale Toxizität, Erkrankungen des Nervensystems und Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie).

Bei Patienten mit Komorbiditäten und schlechterem Krankheitsstatus besteht ein höheres Risiko für Nebenwirkungen. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten zu beachten.

Auch die Leber- und Nierenfunktion sollte vor der Behandlung überprüft und während der Therapie regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einer Behandlung mit Chemotherapeutika kann als Nebenwirkung eine neutropenische Enterokolitis auftreten.

Carmustin ist bei Ratten und Mäusen krebserregend, bei einer Dosis, die unter der empfohlenen menschlichen Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche liegt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Knochenmarktoxität ist eine häufige und schwere toxische Nebenwirkung von Carmustin. Nach Dosisgabe sollte alle sechs Wochen ein vollständiges Blutbild erstellt und ausgewertet werden. Bei einer verminderten Anzahl von zirkulierenden Thrombozyten, Leukozyten oder Erythrozyten aufgrund einer früheren Chemotherapie oder einer anderen Ursache sollte die Dosis angepasst werden, siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2. Die Leber-, Nieren- und Lungenfunktion sollte während der Therapie regelmäßig überprüft und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Wiederholte Dosen von Carmustin medac sollten nicht häufiger als alle sechs Wochen verabreicht werden. Die Knochenmarktoxizität von Carmustin ist kumulativ. Aus diesem Grund muss die Dosis auf der Basis der Nadirblutwerte aus früheren Dosen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die direkte Verabreichung von Carmustin in die Halsschlagader wird als experimentell angesehen. Sie steht in Verbindung mit einer Augentoxizität.

Eine Dosis von 600 mg/m^2 dieses Arzneimittels würde bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg zu einer Ethanolkonzentration von 370 mg/kg und damit unter Umständen zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) auf etwa 61,7 mg/100 ml führen. Zum Vergleich: Bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, liegt die BAK wahrscheinlich bei etwa 50 mg/100 ml. Die gleichzeitige Gabe mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, kann zur Anreicherung von Ethanol führen und nachteilige Auswirkungen haben. Da dieses Arzneimittel normalerweise langsam über 6 Stunden gegeben wird, kann die Wirkung von Alkohol abgeschwächt sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin und Dexamethason
In Kombination mit Chemotherapeutika muss mit einer verminderten Aktivität von Antiepileptika gerechnet werden.

Cimetidin
Die gleichzeitige Anwendung mit Cimetidin führt zu einer verzögerten, größeren, prognostizierten, erhöhten carmustintoxischen Wirkung (aufgrund der Hemmung des Carmustinstoffwechsels).

Digoxin
Die gleichzeitige Einnahme von Digoxin führt zu einer verzögerten, moderaten, prognostizierten, verminderten Wirkung von Digoxin (aufgrund der verminderten Digoxin-Absorption).

Melphalan
Die gleichzeitige Anwendung mit Melphalan führt zu einem erhöhten Lungentoxizitäts-Risiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Frauen sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach Behandlung wirksam verhüten.

Männlichen Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Carmustin effektive Verhütungsmittel zu verwenden.

Schwangerschaft
Carmustin sollte nicht Patientinnen verabreicht werden, die schwanger sind. Eine Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht sicher. Daher muss der Nutzen sorgfältig gegen das Risiko einer Toxizität abgewogen werden. Carmustin ist im humantherapeutischen Dosisbereich bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und bei Ratten teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Carmustin medac schwanger wird, sollte sie über das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Carmustin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Carmustin medac ist während des Stillens und bis zu sieben Tagen nach der Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Carmustin kann die männliche Fertilität beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten über das potenzielle Risiko einer Unfruchtbarkeit aufgeklärt werden und ihnen ist eine entsprechende Beratung zur Familienplanung vor Beginn der Therapie mit Carmustin zu empfehlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Carmustin medac hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es muss jedoch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel die Fähigkeit zum Fahren und Benutzen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgetreten sind, aber nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen. Da klinische Studien unter sehr spezifischen Bedingungen durchgeführt werden, spiegeln die beobachteten Nebenwirkungsraten möglicherweise nicht die in der klinischen Praxis beobachteten Raten wider. Unerwünschte Reaktionen werden in der Regel berücksichtigt, wenn mehr als 1 % der Patienten in der Produktmonographie oder in den Zulassungsstudien darüber berichtet haben und/oder sie als klinisch wichtig eingestuft wurden. Falls placebokontrollierte Studien verfügbar sind, werden diejenigen Nebenwirkungen berücksichtigt, sofern die Inzidenz in der Behandlungsgruppe um ≥ 5 % höher ist.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Carmustin werden in der nachstehenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten

nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA-Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Opportunistische Infektionen (einschl. Todesfälle)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie, Knochenmarkdysplasie – nach längerem Gebrauch.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Myelosuppression.
	Häufig	Anämie.
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen.
	Häufig	Enzephalopathie (Hochdosis-Therapie und Dosisbegrenzung).
	Nicht bekannt	Muskelschmerzen, Status Epilepticus, Anfall, Grand-Mal-Anfall.
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augentoxizität, vorübergehende Bindehautrötung und verschwommenes Sehen durch Netzhautblutungen.
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie, bedingt durch den Alkoholgehalt des Lösungsmittels (Hochdosistherapie).
	Nicht bekannt	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Venenentzündung.
	Selten	Venenverschlusskrankheit (Hochdosis-Therapie).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Lungentoxizität, interstitielle Fibrose (bei verlängerter Therapie und kumulativer Dosis)* Pneumonitis.
	Selten	Interstitielle Fibrose (bei geringeren Dosen).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Emetogenes Potential. Übelkeit und Erbrechen – schwerwiegend
	Häufig	Anorexie, Verstopfung, Durchfall, Stomatitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, reversibel, verzögert bis zu 60 Tage nach Verabreichung (Hochdosis-Therapie und Dosisbegrenzung), manifestiert durch: Bilirubin (reversible Erhöhung) alkalische Phosphatase (reversible Erhöhung) SGOT (reversible Erhöhung).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Dermatitis mit topischer Anwendung, die sich mit verminderter Konzentration des zusammengesetzten Produktes verbessert, Hyperpigmentierung (vorübergehend) bei versehentlichem Hautkontakt.
	Häufig	Alopezie, Hitzewallungen (aufgrund des Alkoholgehaltes des Lösungsmittels; erhöht sich mit den Verabreichungszeiten < 1-2 h), Reaktion an der Einstichstelle.
	Nicht bekannt	Paravasationsrisiko: Vesikant
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierentoxität.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Infertilität, Teratogenese.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie)

* Es wurde über ein erhöhtes Risiko für pulmonale Toxizitäten bei Anwendung von Konditionierungsbehandlungen und einer SZT bei Frauen berichtet. Bislang ist dieses erhöhte Risiko für die Behandlung an sich beschrieben, d. h. für Konditionierungsbehandlungen ohne Carmustin (z. B. TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid) oder mit Carmustin (BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan oder CBV: Cyclophosphamid, Carmustin und Etoposid).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression
Myelosuppression tritt sehr häufig auf und beginnt 7-14 Tage nach Verabreichung, bei Genesung 42- 56 Tage nach Verabreichung. Die Myelosuppression ist dosis- und kumulativdosisabhängig und oft biphasisch.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Lungenfibrose (mit tödlichem Ausgang), Lungeninfiltration

Eine Lungentoxizität wurde bei bis zu 30 % der Patienten beobachtet. In Fällen, in denen es zu einer frühen pulmonalen Toxizität (innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung) gekommen ist, traten Lungeninfiltrate und/oder Lungenfibrose auf, von denen einige tödlich waren. Die Patienten waren zwischen 22 Monaten und 72 Jahren alt. Zu den Risikofaktoren gehören Rauchen, Atemwegserkrankungen, bestehende Röntgenanomalien, sequentielle oder begleitende Thoraxbestrahlung sowie die Kombination mit anderen Wirkstoffen, die Lungenschäden verursachen können. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist wahrscheinlich dosisabhängig; kumulative Dosen von 1 200-1 500 mg/m^2 werden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose in Verbindung gebracht. Während der Behandlung sollten regelmäßig Lungenfunktionstests (FVC, DLCO) durchgeführt werden. Patienten mit einem Ausgangswert von < 70 % der erwarteten forcierten Vitalkapazität oder Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität sind besonders gefährdet.
Bei Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter Carmustin erhalten haben, wurden Fälle von extrem verzögerter Lungenfibrose (bis zu 17 Jahre nach der Behandlung) beschrieben.
Die Langzeitbeobachtung von 17 Patienten, die im Kindesalter Hirntumore überlebten, zeigte, dass acht von ihnen an Lungenfibrose erkrankten. Zwei dieser acht Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten drei Jahre der Behandlung und sechs davon 8-13 Jahre nach der Behandlung. Das Durchschnittsalter der Patienten, die bei der Behandlung starben, betrug 2,5 Jahre (1-12 Jahre), das Durchschnittsalter der Langzeitüberlebenden bei der Behandlung 10 Jahre (5-16 Jahre). Sämtliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 5 Jahre waren, starben an Lungenfibrose; weder die Carmustindosis noch eine zusätzliche Vincristin-Dosis oder Wirbelsäulenbestrahlung hatten einen Einfluss auf das tödliche Ergebnis.
Alle verbleibenden Überlebenden, die für die Nachsorge zur Verfügung standen, wurden mit Lungenfibrose diagnostiziert. Die Anwendung von Carmustin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3.

Eine Lungentoxizität manifestierte sich auch in der Post-Marketing-Phase als Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung. Pneumonitis wird bei Dosen > 450 mg/m^2 und eine interstitielle Lungenerkrankung bei längerer Therapie und einer kumulativen Dosis > 1 400 mg/m^2 beobachtet.

Emetogenes Potential
Das emetogene Potential ist hoch bei Dosen > 250 mg/m^2 und hoch bis mäßig bei Dosen ≤ 250 mg/m^2 Übelkeit und Erbrechen sind stark und beginnen innerhalb von 2-4 Stunden nach Verabreichung. Sie dauern 4-6 Stunden.

Nierentoxität
Nierentoxizität ist selten, tritt aber bei kumulativen Dosen < 1 000 mg/m^2 auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über (wie im Folgenden beschrieben) anzuzeigen.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Das Hauptsymptom der Vergiftung ist eine Myelosuppression. Darüber hinaus können die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten: Lebernekrose, interstitielle Pneumonie, Enzephalomyelitis. Ein spezielles Gegenmittel steht nicht zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierungsmittel, Nitrosoharnstoffe ATC-Code: L01AD01

Wirkmechanismus
Carmustin ist ein zellzyklusunabhängiges antineoplastisches Mittel vom Typ Nitrosoharnstoff, das über mehrere Mechanismen tumorzytotoxisch wirkt. Als Alkylierungsmittel kann es reaktive Stellen auf Nukleoproteinen alkylieren und auf diese Weise die DNS- und RNS-Synthese und DNS-Reparatur stören. Es ist in der Lage, Interstrang-Vernetzungen in der DNS zu bilden, was die Replikation und Transkription der DNS verhindert. Darüber hinaus ist bekannt, dass Carmustin zu Carbamoylat-Lysin-Reste auf den Proteinen führt. Es verursacht eine irreversible Inaktivierung der Enzyme einschließlich einer Glutathion-Reduktase. Die carbamoylate Aktivität von Carmustin wird im Allgemeinen weniger bedeutend als die alkylierende Aktivität in seiner Tätigkeit auf Tumoren eingeschätzt, aber die Carbamoylierung kann dazu führen, dass die DNS-Reparatur gehemmt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die antineoplastische und toxische Aktivität von Carmustin könnte auf seine Stoffwechselprodukte zurückzuführen sein. Carmustin und verwandte Nitrosoharnstoffe sind in wässrigen Lösungen instabil und bauen sich spontan zu reaktiven Zwischenprodukten ab, die zur Alkylierung und Carbamoylierung fähig sind. Die alkylierenden Zwischenprodukte sollen für die antitumorale Wirkung von Carmustin verantwortlich sein. Über die Rolle der carbamoylierten Zwischenprodukte als Vermittler der

biologischen Wirkung der Nitrosoharnstoffe sind die Meinungen jedoch geteilt. Einerseits wurde berichtet, dass ihre carbamoylierte Aktivität zu den zytotoxischen Eigenschaften ihres Ausgangswirkstoffes durch hemmende DNA-Reparatur-Enzyme beiträgt. Andererseits wird darüber spekuliert, dass die carbamoylierten Arten für einige der toxischen Wirkungen von Carmustin verantwortlich sein könnten

Carmustin passiert aufgrund seiner lipophilen Natur problemlos die Blut-Hirn-Schranke.

Kinder und Jugendliche
Carmustin medac sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewandt werden, da das Risiko einer Lungentoxizität hoch ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Intravenös verabreichtes Carmustin wird schnell abgebaut, schon nach 15 Minuten ist keine intakte Substanz mehr nachweisbar. Aufgrund der guten Lipidlöslichkeit und der fehlenden Ionisation beim physiologischen pH-Wert passiert Carmustin sehr einfach die Blut-Hirn-Schranke. Die Radioaktivität im Liquor ist um mindestens 50 % höher als bei gleichzeitiger Messung im Plasma. Die Kinetik von Carmustin beim Menschen wird durch ein Zwei-Kammer-Modell charakterisiert. Nach einer einstündigen, intravenösen Infusion sinkt der Carmustin-Plasma-Spiegel biphasisch. Die Halbwertszeit α beträgt 1-4 Minuten und die Halbwertszeit β 18-69 Minuten.

Biotransformation
Man geht davon aus, dass die Metaboliten des Carmustins zur antineoplastischen und toxischen Wirkung beitragen.

Elimination
Ca. 60-70 % einer Gesamtdosis werden während eines Zeitraums von 96 Stunden über den Urin ausgeschieden und ca. 10 % als CO_2 über den Atem. Über den Verbleib des Restes gibt es keine gesicherten Angaben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carmustin wirkte im humantherapeutischen Dosisbereich embryotoxisch und teratogen bei Ratten und embryotoxisch bei Kaninchen. Bei höheren Dosen im Vergleich zur therapeutischen Dosis beeinträchtigte Carmustin die Fruchtbarkeit von männlichen Ratten. Carmustin wirkt im klinisch relevanten Dosisbereich bei Ratten und Mäusen karzinogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Keine Trägerstoffe.

Lösungsmittel
Ethanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Die intravenöse Lösung ist in Polyvinylchloridbehältern instabil. Sämtliche Kunststoffe, die mit der Carmustininfusionslösung in Berührung kommen (z. B. Infusionsset etc.), sollten aus PVC-freiem Polyethylen-Kunststoff sein, ansonsten sollten Glasprodukte verwendet werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung
Die Lösung sollte innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels verabreicht werden. Die Lösung sollte bis zum Ende der Verabreichung vor Licht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C bis 8 °C).

Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution und nach weiterer Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver
Braune, hydrolytische Durchstechflasche aus Glas, Typ I (50 ml) mit hellgrauem 20 mm Brombutylkautschuk-Stopfen und einer dunkelroten Aluminium-Schutzkappe.

Lösungsmittel
Klarglasampulle Typ I (5 ml).

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit 100 mg Pulver für die Infusionslösung und eine Ampulle mit 3 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Carmustinpulver für Konzentrat zur Infusionslösung enthält kein Konservierungsmittel und ist nicht als Mehrfachdosis-Durchstechflaschen gedacht. Die Rekonstitution und weitere Verdünnungsschritte sollten unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Das Trockengefrierprodukt enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Das Lyophilisat sieht wie ein feines Pulver aus. Aber durch die Verwendung kann es aufgrund seiner mechanischen Instabilität eher schwerer und klumpiger erscheinen als pulverförmiges Lyophilisat. Das Vorhandensein eines öligen Films kann ein Hinweis auf das Schmelzen des Arzneimittels sein. Solche Produkte dürfen wegen des Risikos von Temperaturschwankungen bis zu über 30 °C nicht mehr verwendet werden. Wenn Sie nicht sicherstellen können, dass das Arzneimittel ausreichend gekühlt worden ist, sollten Sie jede Durchstechflasche im Karton einzeln überprüfen. Um dies zu überprüfen, schauen Sie sich die Durchstechflasche unter heller Lichteinstrahlung an.

Rekonstitution und Verdünnung des Pulvers als Konzentrat für eine Infusionslösung
Lösen Sie das Carmustin (100 mg Pulver) mit 3 ml des im Lieferumfang enthaltenen sterilen, gekühlten Ethanol-Lösungsmittels in der Primärverpackung (braune Durchstechflasche aus Glas) auf. Carmustin muss vollständig in Ethanol gelöst werden, bevor steriles Wasser für die Injektion zugegeben werden kann.
Geben Sie dann unter aseptischen Bedingungen 27 ml steriles Wasser zur Injektion in die Alkohollösung hinzu. Die 30 ml Stammlösung sollte gut durchmischt werden. Die empfohlene Rekonstitution führt zu einer klaren, farblosen bis hellgelben Stammlösung.

Die 30 ml Stammlösung ist sofort durch Zugabe der 30 ml Stammlösung zu 500 ml 5 % Glukose oder 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion in Glasbehältern zu verdünnen. Die 530 ml verdünnte Lösung (d. h. die gebrauchsfertige Lösung) sollte vor der Verabreichung mindestens 10 Sekunden lang geschüttelt werden. Die gebrauchsfertige Lösung sollte während eines Zeitraums von 1-2 Stunden verabreicht werden. Die Verabreichung sollte innerhalb von drei Stunden nach der Rekonstitution des Produkts abgeschlossen worden sein.

Die Verabreichung der Infusion sollte mit einem PVC-freien PE-Infusionsset erfolgen.
Während der Verabreichung des Arzneimittels sollte der Behälter aus geeignetem Glas bestehen. Zudem müssen die gebrauchsfertigen Lösungen vor Lichteinstrahlung geschützt werden (z. B. mit einer Alufolie, die um den Behälter der gebrauchsfertigen Lösung gewickelt wird). Sie sollten vorzugsweise bei Temperaturen unter 20 °C-22 °C aufbewahrt werden, da Carmustin bei höheren Temperaturen schneller abgebaut wird.

Eine Infusion von Carmustin medac innerhalb von weniger als einer Stunde kann zu starken Schmerzen und Verbrennungen an der Einstichstelle führen (siehe Abschnitt 4.2).

Es sind die Richtlinien für eine sichere Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Mitteln zu beachten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
E-Mail: contact@medac.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1278/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juli 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.