

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Carmustin.

Nach Rekonstitution mit 3 ml Ethanol und 27 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml Lösung 3,3 mg Carmustin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 3 ml Ethanol (entsprechend 2,37 g).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver: Pulver zur Rekonstitution als blassgelbe lyophilisierte Flocken oder erstarrte Masse.

Lösungsmittel: Klare, farblose Flüssigkeit.

Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Infusionslösung beträgt 4,0 bis 6,8.

Die Osmolarität der gebrauchsfertigen Infusionslösungen (verdünnt in Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung) liegt zwischen 360 und 390 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carmustin-ratiopharm wird bei Erwachsenen angewendet.

Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam:

- Hirntumoren (Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom und Ependymom) und Hirnmetastasen
- Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
- Zweittherapie bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom
- Konditionierung vor der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Hodgkin/ Non- Hodgkin-Lymphom)
- Fortgeschrittene Tumoren im Gastrointestinaltrakt nach Versagen anderer Arzneimittel gegen Krebs.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Anfangsdosen

Die empfohlene Dosis von *Carmustin-ratiopharm* allein bei bisher unbehandelten Patienten beträgt 150 bis 200 mg/m² Körperfläche intravenös alle 6 Wochen.

Diese kann als Einzeldosis verabreicht oder in tägliche Infusionen von z. B. 75 bis 100 mg/m² an zwei aufeinander folgenden Tagen aufgeteilt werden.

Falls *Carmustin-ratiopharm* 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.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

Überwachung und Nachdosierung

Eine erneute Gabe von *Carmustin-ratiopharm* sollte erst dann erfolgen, wenn die zirkulierenden Blutelemente wieder ein akzeptables Niveau erreicht haben (Thrombozyten über 100 000/mm³, Leukozyten über 4 000/mm³), in der Regel nach 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 Dosierung 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 der 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 unzumutbare Nebenwirkungen auf, muss die Carmustin-Therapie abgebrochen werden.

Konditionierungsschema vor der SZT

Carmustin wird in Kombination mit anderen Chemotherapeutika bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen vor der SZT in einer intravenösen Dosis von 300-600 mg/m² verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Carmustin-ratiopharm darf bei Kindern und Jugendlichen < 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 die Auswahl der Dosis vorsichtig erfolgen und 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-ratiopharm* reduziert werden, falls die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt ist.

Art der Anwendung

Carmustin-ratiopharm ist nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Bei Rekonstitution des Pulvers mit dem bereitgestellten Lösungsmittel wird die Lösung durch Zugabe von zusätzlich 27 ml Wasser für Injektionszwecke hergestellt. Die Rekonstitution und Verdünnung gemäß den Anweisungen ergibt eine klare, farblose bis gelbliche Stammlösung, die mit 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung weiter verdünnt werden muss.

Die auf diese Weise entstandene gebrauchsfertige Infusionslösung sollte dann 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 Handhabung, Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitrosoharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Knochenmarksdepression
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)

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 der ersten 3 Jahre der Therapie auftreten und scheint dosisabhängig zu sein, wobei kumulative Dosen von 1.200–1.500 mg/m² mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose einhergehen. Zu den Risikofaktoren gehören Rauchen, das Vorhandensein einer Atemwegserkrankung, bereits bestehende radiologische Anomalien, sequentielle oder begleitende Thoraxbestrahlung und die Assoziation mit anderen Wirkstoffen, die Lungenschäden verursachen. Zu Behandlungsbeginn sollten die Lungenfunktion erfasst sowie Röntgenaufnahmen der Brust erstellt werden, und während der Behandlung sind häufig Lungenfunktionstests durchzuführen. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem Ausgangswert von < 70 % der erwarteten forcierten Vitalkapazität (FVC) oder Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO).

Es wurde über ein erhöhtes Risiko für Lungentoxizitäten bei der Behandlung nach den Konditionierungsschemata und SZT bei Frauen berichtet. Bisher wurde dieses erhöhte Risiko für die Behandlung selbst beschrieben, einschließlich der Konditionierungsschemata ohne Carmustin (z. B. TBI oder Busulfancyclophosphamid) 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/m²) vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation das Risiko für Inzidenz und Schweregrad von Lungentoxizitäten erhöht. Daher muss bei Patientinnen mit anderen Risiken für Lungentoxizitäten die Verwendung von Carmustin gegen die Risiken abgewogen werden.

Bei einer Hochdosistherapie mit Carmustin steigen das Risiko und der Schweregrad für Infektionen, kardiale, hepatische, gastrointestinale und renale Toxizität, Erkrankungen des Nervensystems und Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie).

Bei Patienten mit Komorbiditäten und schlechterem Krankheitsstatus besteht ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse. 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 therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis eine neutropenische Enterokolitis auftreten.

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

Eine Knochenmarktoxizität ist eine häufige und schwere toxische Nebenwirkung von Carmustin. Nach Dosisgabe sollte mindestens sechs Wochen lang häufig ein vollständiges Blutbild erstellt 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 sollten während der Therapie regelmäßig überprüft und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Wiederholte Dosen von *Carmustin-ratiopharm* 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 bei 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/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 366 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 61 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: Bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen. Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 6 Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

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 toxischen Wirkung von Carmustin (aufgrund der Hemmung des Carmustin-Stoffwechsels).

Digoxin

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

Melphalan

Die gleichzeitige Anwendung mit Melphalan erhöht das Risiko für eine Lungentoxizität.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen müssen während und bis mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Carmustin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Patienten sind anzuweisen, während und bis mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Carmustin geeignete Verhütungsmittel anzuwenden.

Schwangerschaft

Carmustin darf nicht an schwangere Patientinnen verabreicht werden. Eine sichere Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. 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 *Carmustin-ratiopharm* während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit *Carmustin-ratiopharm* 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 bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Carmustin ist während der Stillzeit 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 vor Beginn der Therapie mit Carmustin eine entsprechende Beratung zur Familienplanung aufsuchen.

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

Carmustin-ratiopharm 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 Häufigkeiten wider. Nebenwirkungen 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, deren Inzidenz in der Behandlungsgruppe um $\geq 5\%$ höher ist.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Carmustin werden in der nachstehenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 (inklusive tödlichem Ausgang)
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, Thrombozytopenie, Blutungen
	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 (Hochdosis-Therapie)
	Nicht bekannt	Tachykardie, Brustschmerzen
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 bei 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 bei Verabreichungszeiten $< 1-2$ h), Reaktion an der Einstichstelle
	Nicht bekannt	Paravasationsrisiko: Vesikant
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierentoxizität
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Infertilität, Teratogenese

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie)
---------------------------------------	---------------	--

* Es wurde über ein erhöhtes Risiko für Lungentoxizitäten bei Behandlung nach den Konditionierungsschemata und SZT bei Frauen berichtet. Bisher wurde dieses erhöhte Risiko für die Behandlung selbst beschrieben, einschließlich der Konditionierungsschemata ohne Carmustin (z. B. TBI oder Busulfancytosphamid) 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, mit einer Erholung von 42–56 Tagen 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 der ersten drei Jahre 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/m² wurden 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 in diesen Tests 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 verstarben. Zwei dieser acht Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten drei Jahre der Behandlung und sechs davon 8–13 Jahre nach der Behandlung. Das mediane Alter der Patienten, die während der Behandlung verstarben, betrug 2,5 Jahre (1–12 Jahre), das mediane Alter 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 Vincristindosis 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/m² und eine interstitielle Lungenerkrankung bei längerer Therapie und einer kumulativen Dosis > 1.400 mg/m² beobachtet.

Emetogenes Potential

Das emetogene Potential ist bei Dosen > 250 mg/m² hoch und bei Dosen ≤ 250 mg/m² hoch bis mäßig. Übelkeit und Erbrechen sind stark und beginnen meist innerhalb von 2–4 Stunden nach Verabreichung. Sie dauern 4–6 Stunden. Durch vorherige Gabe von Antiemetika können diese Nebenwirkungen minimiert und manchmal verhindert werden.

Nierentoxizität

Nierentoxizität ist selten, tritt aber bei kumulativen Dosen < 1 000 mg/m² 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel

ATC-Code: L01AD01

Wirkmechanismus

Carmustin ist ein zellzyklusunabhängiges, unspezifisches antineoplastisches Mittel vom Typ Nitrosoharnstoff, das über mehrere Mechanismen tumorzytotoxisch wirkt. Als Alkylierungsmittel kann es reaktive Stellen von Nukleoproteinen alkylieren und auf diese Weise die DNA- und RNA-Synthese und die DNA-Reparatur stören. Es ist in der Lage, Interstrang-Vernetzungen in der DNA zu bilden, was die Replikation und Transkription der DNA verhindert. Darüber hinaus ist bekannt, dass Carmustin Lysin-Reste von Proteinen carbamoyliert und eine irreversible Inaktivierung von Enzymen einschließlich der Glutathion-Reduktase verursacht. Bei der Wirksamkeit gegen Tumore wird die carbamoylierende Aktivität von Carmustin im Allgemeinen als weniger bedeutend eingeschätzt als seine alkylierende Aktivität, aber die Carbamoylierung kann dazu führen, dass die DNA-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 zerfallen spontan in reaktive Zwischenprodukte, die zur Alkylierung und Carbamoylierung fähig sind. Die alkylierenden Zwischenprodukte sollen für die antitumorale Wirkung von Carmustin verantwortlich sein. Über die Rolle der carbamoylierenden Zwischenprodukte als Vermittler der biologischen Wirkung der Nitrosoharnstoffe sind die Meinungen jedoch geteilt.

Einerseits wurde berichtet, dass ihre carbamoylierende Aktivität zu den zytotoxischen Eigenschaften ihres Ausgangswirkstoffes beiträgt, indem sie DNA-Reparatur-Enzyme hemmt. Andererseits wurde spekuliert, dass die carbamoylierenden Spezies 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-ratiopharm darf 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 ($t_{1/2\alpha}$) beträgt 1–4 Minuten und die Halbwertszeit β ($t_{1/2\beta}$) 18–69 Minuten.

Biotransformation

Es wird angenommen, dass die antineoplastische und toxische Wirkung von Carmustin durch dessen Metabolite verursacht werden.

Elimination

Ungefähr 60–70 % der Gesamtdosis werden in Form von Metaboliten über einen Zeitraum von 96 Stunden in den Urin ausgeschieden und ca. 10 % als CO_2 . Über den Verbleib der Restmenge von 20–30 % 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 humantherapeutischen Dosis beeinträchtigte Carmustin die Fruchtbarkeit von männlichen Ratten. Carmustin wirkt im klinisch relevanten Dosisbereich bei Ratten und Mäusen karzinogen, da die Häufigkeit von Tumoren deutlich zunahm.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Keine sonstigen Bestandteile

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

Lösungsmittel
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Die intravenöse Lösung ist in Polyvinylchlorid-Behältnissen instabil. Die Carmustinlösung kann nur in Glasflaschen oder Polypropylenbehältnissen verwendet werden. Sämtliche Kunststoffe, die mit der Carmustin-Infusionslösung in Kontakt kommen (z. B. Infusionsset etc.), sollten aus PVC-freiem Polyethylen-Kunststoff sein.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
24 Monate

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Die rekonstituierte Lösung, die in Glas- oder Polypropylenbehältnissen mit 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung weiter verdünnt wird, ergibt eine Lösung, die bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt innerhalb von 4 Stunden verwendet werden sollte. Diese Lösungen sind auch im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) 18 Stunden stabil und sollten innerhalb von 2 Stunden bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, außer die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerdauer und -bedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche mit trockenem Pulver:

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffneten Durchstechflaschen mit dem trockenen Pulver sollten kühl gelagert und transportiert werden (2 °C–8 °C). Alternativ kann *Carmustin-ratiopharm* auch zusammen mit Trockeneis transportiert und im Kühlschrank gelagert werden (2 °C–8 °C). Durch Einhaltung der empfohlenen Lagerungsbedingungen für die ungeöffneten Durchstechflaschen kann eine Zersetzung des Inhaltes bis zum auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum vermieden werden.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Braune Durchstechflasche aus Glas (Typ I; 30 ml), verschlossen mit einem grau überzogenen Brombutyl-Gummistopfen (Typ I) und versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel aus Aluminium mit farbiger Polypropylenscheibe.

Lösungsmittel: Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I; 4 ml), verschlossen mit einem grau überzogenen Butyl-Gummistopfen (Typ I) und versiegelt mit einem Schnappdeckel aus Aluminium mit farbiger Polypropylenscheibe.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und eine Durchstechflasche mit 3 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

WICHTIGER HINWEIS: Das Carmustin-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält kein Konservierungsmittel und ist nicht als Mehrfachdosis-Durchstechflasche gedacht. Die Rekonstitution und weitere Verdünnungsschritte sollten unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

Das Trockengefrierprodukt enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Das Lyophilisat sieht wie ein feines Pulver aus, aber durch die Handhabung 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 sind ungeeignet und 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 unverzüglich jede Durchstechflasche im Umkarton einzeln überprüfen. Schauen Sie sich hierzu die Durchstechflasche unter heller Lichteinstrahlung an.

Hinweise zur Handhabung

Carmustin darf nur von auf dem Gebiet der Krebstherapie erfahrenen Fachärzten angewendet werden.

Nur zur einmaligen Entnahme. Nur klare und farblose bis gelbliche Lösungen verwenden.

Die Sicherheitsvorschriften für den Umgang mit Zytostatika sind strikt zu beachten. Zu diesem Thema sind verschiedene Richtlinien erschienen. Es gibt keinen allgemeinen Konsensus darüber, dass die in diesen Richtlinien empfohlenen Verfahren notwendig oder angemessen sind.

Ein versehentlicher Kontakt der Haut mit der gebrauchsfertigen Infusionslösung hat zu Verbrennungen und übermäßiger Pigmentbildung an den betroffenen Stellen geführt. Bei Kontakt von Haut oder Schleimhäuten mit dem Carmustin-Lyophilisat oder einer Carmustin-haltigen Lösung sind die betroffenen Stellen sofort mit Wasser sorgfältig zu waschen.

Zur Minimierung des Risikos einer Hautexposition sind bei der Handhabung von *Carmustin-ratiopharm* Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und dem Lösungsmittel flüssigkeitsdichte Handschuhe zu tragen. Hierzu zählt auch die Handhabung des Arzneimittels in Krankenhäusern, Apotheken, Lagerräumen und Pflegestationen. Dies umfasst auch das Auspacken und Überprüfen, den Transport innerhalb eines Gebäudes, die Zubereitung und die Anwendung.

Rekonstitution und Verdünnung des Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer 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 Injektionszwecke zugegeben werden kann.

Geben Sie dann unter aseptischen Bedingungen 27 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Alkohollösung hinzu. Die 30-ml-Stammlösung muss gut durchmischt werden. Jeder ml der so entstandenen Lösung enthält 3,3 mg Carmustin in 10%iger Ethanolösung und hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 6,8. Die empfohlene Rekonstitution führt zu einer klaren, farblosen bis gelblichen Stammlösung, die in Glas- oder Polypropylenbehältnissen durch Zugabe von 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung weiter verdünnt werden muss. Die verdünnte Lösung (d. h. die gebrauchsfertige Lösung) sollte vor der Verabreichung mindestens 10 Sekunden lang durchmischt werden. Die gebrauchsfertige Lösung muss intravenös verabreicht und sollte über einen Zeitraum von 1–2 Stunden infundiert werden.

Die Verabreichung sollte bei Raumtemperatur innerhalb von 4 Stunden nach der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels abgeschlossen sein oder innerhalb von 2 Stunden, wenn die gebrauchsfertige Lösung 18 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahrt wurde.

Vor der Anwendung ist die Infusionslösung auf Präzipitate zu untersuchen – durch Erwärmen der Durchstechflasche auf Raumtemperatur und vorsichtiges Schütteln können Präzipitate wieder gelöst werden.

Carmustin hat einen niedrigen Schmelzpunkt (ca. 30,5–32,0 °C). Wenn das Arzneimittel dieser oder einer höheren Temperatur ausgesetzt wird, verflüssigt es sich und wird als Ölfilm auf dem Boden der Durchstechflaschen sichtbar. Dies ist ein Zeichen für die Zersetzung und die Durchstechflaschen müssen entsorgt werden.

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

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

Die Richtlinien für eine sichere Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Mitteln sind zu beachten. Nicht verwendetes Arzneimittel und alle damit in Kontakt gekommenen Materialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herst. einer Infusionslg.

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204969.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig