

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver: hellgelbe Flocken oder erstarrte Masse.

Lösungsmittel: farblose klare Flüssigkeit.

Der pH-Wert und die Osmolarität der gebrauchsfertigen Lösung sind:

pH 4,0 bis 5,0 und 385–397 mOsm/l (bei Verdünnung in 50 mg/ml [50%] Glucoselösung zur Injektion), und

pH 4,0 bis 6,8 und 370–378 mOsm/l (bei Verdünnung in 9 mg/ml [0,9%] Natriumchloridlösung zur Injektion).

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Carmustin STADA® ist angezeigt bei Erwachsenen.

Carmustin ist bei den folgenden bösartigen Gewebsneubildungen als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, Operation) wirksam:

- Hirntumoren (Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom und Ependymom), metastasierte Hirntumoren,
- Multiples Myelom (in Kombination mit einem Glukokortikoid wie Prednison),
- Sekundärtherapie bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom,
- Tumoren im Gastrointestinaltrakt,
- Malignes Melanom bei Verwendung in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln,
- Konditionierung vor der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/ Non-Hodgkin-Lymphom) verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carmustin STADA® darf nur von Ärzten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Chemotherapie und unter angemessener medizinischer Aufsicht verabreicht werden.

Dosierung

In der Monotherapie bei chemo- und/oder strahlentherapeutisch nicht vorbehandelten

Patienten werden 200 mg Carmustin STADA® je m² Körperoberfläche intravenös gegeben.

Diese Dosis kann als Einzeldosis oder in zwei Dosen zu jeweils 100 mg/m² Körperoberfläche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.

Zwischen den einzelnen Behandlungszyklen sollen mindestens 6-wöchige Abstände eingehalten werden. Der folgende Behandlungskurs darf erst begonnen werden, wenn sich nach der empfohlenen Anfangsdosierung die Zahl der Blutzellen wieder annähernd normalisiert hat und folgender Blutstatus erreicht ist:

> 100.000 Thrombozyten/μl

> 4.000 Leukozyten/μl

Grundsätzlich ist die Dosierung von Carmustin STADA® sowohl bei Mono- als auch bei Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiv wirkenden Arzneimitteln dem individuellen hämatologischen Befund anzupassen.

Hierbei soll Carmustin STADA® in Abhängigkeit der Thrombozyten- und Leukozyten-Tiefstwerte (Nadir) nach folgendem Schema verabreicht werden:

- Leukozyten > 3.000/μl bzw. Thrombozyten > 75.000/μl: 100% der empfohlenen Ausgangsdosis
- Leukozyten 2.000–3.000/μl bzw. Thrombozyten 25.000–75.000/μl: 70% der empfohlenen Ausgangsdosis
- Leukozyten < 2.000/μl bzw. Thrombozyten < 25.000/μl: 50% der empfohlenen Ausgangsdosis

In Fällen, bei denen der Nadir nach der Anfangsdosis für Leukozyten und Thrombozyten nicht in derselben Reihe liegt (z.B. Leukozyten > 4.000 und Thrombozyten < 25.000), sollte der Wert verwendet werden, der dem niedrigsten Prozentsatz der vorherigen Dosis entspricht (z.B. Thrombozyten < 25.000, dann sollten maximal 50% der vorherigen Dosis verabreicht werden).

Konditionierungsschema vor der SZT

Carmustin STADA® 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**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosis von Carmustin STADA® in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate reduziert werden.

Ältere Patienten

Im Allgemeinen sollte die Dosisfindung für ältere Patienten achtsam gewählt und normalerweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen. Dies spiegelt die größere Häufigkeit einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie einer Begleiterkrankung oder einer Therapie mit anderen Arzneimitteln wider.

Da ältere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine verminderte Nierenfunktion haben, sollte bei der Auswahl der Dosis sorgfältig vorgegangen und die Nierenfunk-

tion überwacht und die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei älteren Patienten ist die Inzidenz einer Stomatitis (orale Mukositis) höher, wenn eine hohe Dosis Carmustin verabreicht wird.

Pädiatrische Patienten

Carmustin STADA® ist bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des hohen Risikos einer pulmonalen Toxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Carmustin STADA® wird als langsame intravenöse Infusion angewendet. Carmustin STADA® soll nicht als schnelle intravenöse Injektion gegeben werden.

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

Carmustin STADA® wird als intravenöse Infusion über jeweils 1–2 Stunden nach vorgeschriebener Verdünnung angewendet. Diese Infusionszeit sollte nicht unterschritten werden, da es sonst zu Schmerzen und Brennen an der Injektionsstelle kommen kann.

Eine generelle Begrenzung der Behandlungsdauer mit Carmustin STADA® ist nicht vorgesehen. Bei Nichtansprechen des Tumors auf die Behandlung, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Carmustin STADA® abgesetzt werden.

Die Anwendung von Carmustin STADA® erfolgt meist in sogenannten Behandlungskursen. Diese sollen unter Berücksichtigung der hämatologischen Parameter (siehe oben) in 6-wöchigen Abständen wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen andere Nitrosaminstoffe,
- schwere Knochenmarksdepression,
- höhergradige Niereninsuffizienz,
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder und Jugendliche.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Myelosuppression**

Verzögerte und kumulative Knochenmarksdepression (besonders Thrombozytopenie und Leukopenie) die zu Blutungen und schweren Infektionen bei bereits gefährdeten Patienten führen kann, ist eine häufige und schwere toxische Nebenwirkung von Carmustin. Die hämatologischen Parameter (Leukozyten, Granulozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) sollten vor Therapiebeginn kontrolliert und während der Therapie bis mindestens 6 Wochen nach Verabreichung einer Dosis regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Wiederholte Dosen von Carmustin STADA® sollten nicht öfter als alle 6 Wochen gegeben werden.

Die häufigste und dosislimitierende Nebenwirkung ist eine reversible und verzögert einsetzende Myelosuppression, die in der

Carmustin STADA® 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

STADAPHARM

Regel nach 4 bis 6 Wochen auftritt und deren Schweregrad von der Dosis abhängt. Die myelosuppressive Wirkung von Carmustin ist kumulativ.

Die niedrigste Thrombozytenzahl wird nach 4 bis 5 Wochen und die niedrigste Leukozytenzahl nach 5 bis 6 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die Thrombozytopenie ist im Allgemeinen stärker ausgeprägt als die Leukozytopenie, aber beide Nebenwirkungen können dosislimitierend sein.

Überwachung der Organfunktionen

Zusätzlich sollten vor der Behandlung die Leber-, Nieren- und Lungenfunktionen geprüft und während der Therapie regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Intra-arterielle Verabreichung

Die i.a. Verträglichkeit wurde nicht geprüft. Bei versehentlicher i.a. Gabe sind schwere Gewebeschäden zu erwarten.

Eine direkte Applikation von Carmustin in die Karotis-Arterie ist als experimentell anzusehen und wurde mit okularer Toxizität in Zusammenhang gebracht.

Pulmonale Toxizität

Bei bis zu 30% der Patienten wurde eine pulmonale Toxizität beobachtet. Die früh einsetzende pulmonale Toxizität (innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung) führte zu Lungeninfiltraten und/oder Lungenfibrose, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Die Patienten waren zwischen 22 Monate und 72 Jahre alt. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Atemwegserkrankungen, bestehende radiologische Auffälligkeiten, sequentielle oder gleichzeitige Thoraxbestrahlung sowie die Kombination mit anderen Wirkstoffen, die Lungenschäden verursachen können. Die Inzidenz von Nebenwirkungen ist wahrscheinlich dosisabhängig. Kumulative Dosen von 1200–1500 mg/m² wurden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose in Verbindung gebracht. Spirometrie (FVC, DLCO) soll während der Behandlung regelmäßig durchgeführt werden. Besonders gefährdet sind Patienten, die bei Spirometrie einen Ausgangswert von < 70% der erwarteten forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC) oder der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) aufweisen.

Fälle von sehr spät einsetzender Lungenfibrose (bis zu 17 Jahre nach der Behandlung) wurde bei Patienten beobachtet, die im Kindes- oder Jugendalter Carmustin erhielten.

Eine Langzeit-Nachbeobachtung von 17 Patienten, die Hirntumoren im Kindesalter überlebten, zeigte, dass 8 von ihnen an Lungenfibrose starben. Zwei dieser 8 Todesfälle traten innerhalb der ersten 3 Jahre der Behandlung und 6 innerhalb von 8–13 Jahren nach der Behandlung auf. Das Durchschnittsalter (zum Zeitpunkt der Behandlung) der verstorbenen Patienten betrug 2,5 Jahre (1–12 Jahre) und das Durchschnittsalter der Langzeitüberlebenden 10 Jahre (5–16 Jahre). Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 5 Jahre waren, starben an Lungenfibrose. Weder die Carmustin-Dosis noch eine zusätzliche Verabreichung von Vincristin oder

eine Bestrahlung der Wirbelsäule hatten Einfluss auf das tödliche Ergebnis.

Lungenfibrose wurde bei allen verbleibenden Überlebenden festgestellt, die für eine Nachuntersuchung zur Verfügung standen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Carmustin STADA® muss aufgrund des hohen Risikos einer pulmonalen Toxizität sorgfältig abgewogen werden.

Es wurde über ein erhöhtes Risiko für pulmonale Toxizitäten bei der Behandlung mit Konditionierungsschemata und SZT bei Frauen berichtet. Bisher wurde dieses erhöhte Risiko für die Behandlung selbst beschrieben, einschließlich des 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 pulmonalen Toxizitäten erhöht. Daher muss bei Patientinnen mit anderen Risiken für pulmonale Toxizitäten die Verwendung von Carmustin STADA® gegen die Risiken abgewogen werden.

Nierentoxizität

Nierenveränderungen mit Abnahme der Nierengröße, fortschreitender Azotämie und Nierenversagen wurden nach hohen kumulativen Dosen und nach Langzeittherapie mit Carmustin und verwandten Nitrosoharnstoffen beobachtet.

Lebertoxizität

Lebernekrosen können nach der Verabreichung von höheren als in der Dosierungsanleitung empfohlenen Dosen auftreten.

Hochdosistherapie

Eine Hochdosistherapie mit Carmustin erhöht das Risiko und den Schweregrad von Infektionen, kardialer, hepatischer, gastrointestinaler und renal Toxizität sowie von Erkrankungen des Nervensystems und Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie).

Komorbiditäten und schlechter Gesundheitszustand

Patienten mit Begleiterkrankungen und schlechterem Gesundheitszustand haben ein höheres Risiko für Nebenwirkungen. Dies ist besonders wichtig für ältere Patienten.

Lokale Toxizität

Während der Verabreichung von Carmustin STADA® können Reaktionen an der Verabreichungsstelle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Angesichts der Möglichkeit eines Paravasats wird eine sorgfältige Überwachung der Infusionsstelle auf eine mögliche Infiltration während der Verabreichung empfohlen. Eine spezifische Methode zur Behandlung von Paravasaten ist derzeit nicht bekannt.

Es wurde über die lokale Toxizität des Weichgewebes infolge einer Paravasation von Carmustin berichtet. Die Infiltration von Carmustin kann Schwellungen, Schmerzen, Erythema, Brennen und Hautnekrosen verursachen.

Der versehentliche Kontakt der rekonstituierten Infusionslösung mit der Haut hat zu Verbrennungen und übermäßiger Pigmentierung an den betroffenen Stellen geführt.

Sonstige Bestandteile

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 2,37 g Ethanol (entsprechend 3 ml). Die Menge in der maximalen Dosis (600 mg/m² bei einem 70 kg Patienten) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 648 ml Bier oder 259 ml Wein.

Eine Dosis von 600 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 370 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 61,7 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. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Epileptikern, Schwangeren und Alkoholkranken.

Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 1–2 Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt 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.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen sollten eine wirksame Verhütungsmethode während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach Behandlung anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

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

Schwangerschaft

Carmustin sollte nicht bei schwangeren Patientinnen angewendet werden. Da eine sichere Anwendung in der Schwangerschaft nicht nachgewiesen ist, muss der Nutzen sorgfältig gegen das Risiko einer Toxizität abgewogen werden.

Carmustin wirkt in einer Dosis, die äquivalent zu der beim Menschen angewendeten Dosis ist, bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und bei Ratten teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn Carmustin STADA® während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Carmustin STADA® 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 kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung und bis zu 7 Tagen nach der Behandlung mit Carmustin STADA® ist Stillen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Carmustin kann die männliche Fertilität beeinträchtigen. Männer sollten vor einer Therapie mit Carmustin auf das potenzielle Risiko einer Infertilität hingewiesen werden und eine Fruchtbarkeits-/Familienplanungsberatung in Anspruch nehmen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel das Reaktionsvermögen und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Tabelle enthält Nebenwirkungen, die während der medikamentösen Behandlung aufgetreten sind, aber möglicherweise nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel haben. Da klinische Studien unter sehr spezifischen Bedingungen durchgeführt werden, spiegeln die beobachteten Raten der Nebenwirkungen möglicherweise nicht die in der klinischen Praxis beobachteten Raten wider. Unerwünschte Ereignisse sind im Allgemeinen eingeschlossen, wenn sie bei mehr als 1% der Patienten in der Produktmonographie oder in Zulassungsstudien gemeldet wurden und/oder als klinisch wichtig eingestuft wurden. Wenn placebokontrollierte Studien verfügbar sind, werden Nebenwirkungen eingeschlossen, wenn die Inzidenz in der Behandlungsgruppe >5% höher ist.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 4 enthält Nebenwirkungen von Carmustin, unterteilt nach Gruppen gemäß der MedDRA-Terminologie mit Häufigkeit des Auftretens: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Eine hohe Dosis ist definiert als $> 200 \text{ mg/m}^2$. Klinisch wichtige Nebenwirkungen sind in der Tabelle *kursiv* dargestellt.

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 Intoxikation ist die Myelosuppression. Außerdem können folgende schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten: Lebernekrosen, interstitielle Pneumonie, Enzephalomyelitis.

Ein spezielles Antidot steht nicht zur Verfügung. Wirksame Substanzen zum Schutz des Knochenmarks sind nicht bekannt. Eine Knochenmarktransplantation könnte eine wirksame Maßnahme sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel, Nitrosoharnstoffe

ATC-Code: L01AD01

Carmustin (1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosos-harnstoff) wirkt antineoplastisch und zytotoxisch. Es alkyliert DNS, RNS sowie einige Enzyme und Proteine und hemmt dadurch den Zellstoffwechsel. Die unter Alkylantien und Strahlentherapie häufig beobachteten Reparaturmechanismen an der DNS werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt. Carmustin wirkt zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytotoxisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Intravenös verabreichtes Carmustin wird rasch abgebaut, nach 15 Minuten ist keine unveränderte Substanz mehr nachweisbar.

Carmustin durchbricht aufgrund seiner guten Lipidlöslichkeit und seiner fehlenden Ionisierung im physiologischen pH-Bereich sehr gut die Blut-Hirn-Schranke. Die Radioaktivitätswerte im Liquor cerebrospinalis lie-

gen um mindestens 50% über den gleichzeitig im Plasma gemessenen Spiegeln.

Die Kinetik von Carmustin im Menschen wird nach einem offenen Zweikammermodell beschrieben. Nach der i.v. Infusion über ca. 1 Stunde fällt der Carmustin-Plasmaspiegel biphasisch ab.

Die $t_{1/2\alpha}$ beträgt 1–4 Minuten, die $t_{1/2\beta}$ 18–69 Minuten.

Biotransformation

Es wird angenommen, dass die antineoplastischen und toxischen Eigenschaften von Carmustin auf seine Metaboliten zurückzuführen sind.

Elimination

Ungefähr 60–70% der Gesamtdosis werden innerhalb von 96 Stunden über den Urin ausgeschieden und etwa 10% als CO_2 über die Atemwege. Der Verbleib der Restmenge ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Carmustin wirkte im humantherapeutischen Dosisbereich embryotoxisch und teratogen bei Ratten und embryotoxisch bei Kaninchen. Bei höheren Dosen als den menschlichen beeinträchtigte Carmustin die Fertilität männlicher Ratten. Carmustin wirkte bei Ratten und Mäusen bei klinisch relevanten Dosierungen karzinogen, mit einer deutlichen Zunahme der Tumorzinzidenz.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Keine sonstigen Bestandteile.

Lösungsmittel: Ethanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den in Abschnitt 6.6 genannten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

Pulver: 18 Monate

Lösungsmittel: 2 Jahre

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Nach der empfohlenen Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2°C – 8°C vor Licht geschützt nachgewiesen.

Nach der empfohlenen Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 8 Stunden bei 20°C – 25°C vor Licht geschützt oder für 24 Stunden bei 2°C – 8°C und für weitere 6 Stunden bei 20°C – 25°C vor Licht geschützt nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode zum Öffnen/Rekonstituieren/Verdünnen schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Falls die Anwendung nicht sofort erfolgt, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C – 8°C). Die Behältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Carmustin STADA® 100 mg Pulver und Lösungsmittel
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**
STADAPHARM

Organklasse des MedDRA-Systems	Frequenz	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	nicht bekannt	Opportunistische Infektionen (einschließlich tödlicher Folgen)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	häufig	Akute Leukämien, Knochenmarkdysplasien – nach langfristiger Anwendung
	nicht bekannt	Sekundäre maligne Erkrankungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	<i>Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4)</i>
	häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	nicht bekannt	Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie)
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen
	häufig	Enzephalopathie (Hochdosistherapie und dosislimitierend)
	nicht bekannt	Muskelschmerzen, Status epilepticus, Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall
Augenerkrankungen	sehr häufig	Augentoxizitäten, vorübergehende Bindehautreizung und verschwommenes Sehen aufgrund von Netzhautblutungen
	selten	Neuroretinitis
Herzerkrankungen	sehr häufig	Hypotonie aufgrund des Alkoholgehalts des Verdünnungsmittels (Hochdosistherapie)
	nicht bekannt	Tachykardie, Brustschmerzen
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Phlebitis
	selten	Venookklusive Erkrankung (Hochdosistherapie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	<i>Lungentoxizität¹, interstitielle Fibrose (bei verlängerter Therapie und kumulativer Dosis > 1.400 mg/m², siehe Abschnitt 4.4), Pneumonitis (bei Dosen > 450 mg/m²)</i>
	selten	<i>Interstitielle Fibrose (bei niedrigeren Dosen)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	<i>Übelkeit und Erbrechen, schwer; emetogenes Potential: > 250 mg/m² hoch; ≤ 250 mg/m² hoch–mäßig; beginnt innerhalb von 2–4 Stunden nach der Verabreichung und dauert 4–6 Stunden an</i>
	häufig	Anorexie, Verstopfung, Durchfall, Stomatitis
	selten	Blutungen im Magen-Darm-Trakt
	nicht bekannt	Neutropenische Enterokolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Hepatotoxizität, reversibel, verzögert bis zu 60 Tage nach der Verabreichung (Hochdosistherapie und dosislimitierend), manifestiert durch: – Bilirubin, reversibler Anstieg – alkalische Phosphatase, reversibler Anstieg – SGOT, reversibler Anstieg
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig	Dermatitis bei topischer Anwendung, bessert sich mit verringerter Konzentration des Präparats; vorübergehende Hyperpigmentierung, bei versehentlichem Hautkontakt
	häufig	Alopezie, Flush (aufgrund des Alkoholgehalts des Verdünnungsmittels; erhöht mit Verabreichungszeiten < 1–2 h), Reaktion an der Injektionsstelle
	nicht bekannt	<i>Paravasationsgefahr: vesikant</i>
Erkrankungen der Niere und Harnwege	selten	<i>Nierentoxizität (verstärkt bei hohen kumulativen Dosen)</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	selten	Gynäkomastie
	nicht bekannt	Unfruchtbarkeit, Teratogenese
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Brennen an der Injektionsstelle
	sehr selten	Thrombophlebitis

¹ Nach der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen manifestierte sich die pulmonale Toxizität auch als Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Typ-I-Braunglasfläschchen (30 ml) mit einem 20 mm Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminium *Flip-off*-Deckel mit einer gelben Polypropylenkappe.

Lösungsmittel: Typ-I-Klarglasfläschchen (5 ml) mit einem grauen 20 mm Elastomer-Gummistopfen und einem Aluminium *Flip-off*-Deckel mit einer roten Polypropylenkappe.

Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche mit 3 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Carmustin STADA® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält kein Konservierungsmittel und ist nicht als Mehrfachdosisfläschchen vorgesehen. Die Rekonstitution und weitere Verdünnungen sollten unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Das lyophilisierte Arzneimittel enthält keine Konservierungsmittel und ist nur für die einmalige Anwendung geeignet. Das Lyophilisat kann wie feines Pulver aussehen, bei der Handhabung kann es jedoch aufgrund der mechanischen Instabilität des Gefriertrocknungskuchens schwerer und klumpiger als pulverförmiges Lyophilisat erscheinen. Das Vorhandensein eines öligen Films kann ein Hinweis auf das Schmelzen des Arzneimittels sein. In diesem Fall könnte das Arzneimittel Temperaturschwankungen über 30 °C ausgesetzt worden sein und sollte daher nicht mehr verwendet werden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob das Arzneimittel ausreichend gekühlt ist, sollten Sie sofort jede einzelne Flasche im Karton überprüfen. Halten Sie die Flasche zur Überprüfung in helles Licht.

Rekonstitution und Verdünnung des Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Carmustin STADA® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird mit 3 ml des beigefügten sterilen, gekühlten Ethanol-Lösungsmittels im Primärpackmittel (Braunglasflasche) gelöst. Das Carmustin-Pulver muss komplett in Ethanol gelöst sein, bevor steriles Wasser für Injektionszwecke hinzugefügt wird.

Unter aseptischen Bedingungen werden 27 ml steriles Wasser für Injektionszwecke zur alkoholischen Lösung hinzugefügt. Die 30 ml rekonstituierte Lösung müssen gründlich gemischt werden. Die empfohlene Rekonstitution ergibt eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

Die rekonstituierte Lösung (30 ml) ist sofort zu verdünnen, indem die 30 ml entweder zu 500 ml 50 mg/ml (5%) Glucoselösung zur Injektion oder zu 500 ml 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion in Glasbehältern gegeben werden. Diese 530 ml Lösung (d.h. die gebrauchsfertige Lösung)

sollten vor der Anwendung mindestens 10 Sekunden lang gemischt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte über 1–2 Stunden verabreicht werden und die Anwendung sollte innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution des Arzneimittels beendet sein.

Die Anwendung der Infusion sollte mit einem PVC-freien PE-Infusionsset erfolgen.

Während der Verabreichung des Arzneimittels muss der Behälter aus geeignetem Glas bestehen. Darüber hinaus muss die gebrauchsfertige Lösung vor Licht geschützt werden (z.B. durch Umwickeln des Behälters mit Alufolie) und sollte möglichst bei Temperaturen unter 20–22 °C aufbewahrt werden, da Carmustin bei höheren Temperaturen schneller zerfällt.

Die Infusion von Carmustin STADA® in weniger als einer Stunde kann starke Schmerzen und Brennen an der Injektionsstelle verursachen (siehe Abschnitt 4.2).

Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Mitteln müssen eingehalten werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallstoffe sollten gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

7008671.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

06. November 2025

10. Stand der Information

November 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin