

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Carmustin Accord 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 Lösung 3,3 mg Carmustin

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2370 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche mit Lösungsmittel mit 3 ml Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver: Blassgelbe lyophilisierte Flocken oder erstarrte Masse.

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung.

pH-Wert und Osmolarität der verdünnten gebrauchsfertigen Infusionslösungen betragen:

pH-Wert: 3,2 bis 7,0 [verdünnt in 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung].

Osmolarität: 340 bis 400 mOsmol/kg [verdünnt in 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung].

**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) und 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 Accord darf nur von auf dem Gebiet der Chemotherapie erfahrenen Fachärzten und unter entsprechender ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.

Dosierung:Anfangsdosen

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

Falls Carmustin Accord 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 Accord sollte erst dann erfolgen, wenn die zirkulierenden Blutelemente wieder ein akzeptables Niveau erreicht haben (Thrombozyten über 100.000/mm<sup>3</sup>, Leukozyten über 4.000/mm<sup>3</sup>), 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 Dosis vorgeschlagen:

Siehe Tabelle 1.

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 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<sup>2</sup> intravenös angewendet.

Besondere PatientengruppenKinder und Jugendliche

Carmustin Accord 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 Accord reduziert werden, falls die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt ist.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung.

Bei Rekonstitution des Pulvers mit dem sterilen Lösungsmittel (Durchstechflasche mit 3 ml) wird die Lösung durch Zugabe von zusätzlich 27 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke hergestellt was eine gelbliche Stammlösung ergibt. Die Stammlösung muss mit 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 500 ml Glucose (5 %) Injektionslösung weiter verdünnt werden.

Die auf diese Weise entstandene gebrauchsfertige Infusionslösung sollte dann umgehend 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.

**Tabelle 1**

Nadir nach vorheriger Dosis		Prozentsatz von der zu verabreichenden vorherigen Dosis
Leukozyten/mm <sup>3</sup>	Thrombozyten/mm <sup>3</sup>	
> 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 %

Die Injektionsstelle 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 der ersten 3 Jahre der Therapie auftreten und scheint dosisabhängig zu sein, wobei kumulative Dosen von 1.200–1.500 mg/m<sup>2</sup> 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 forcieren Vitalkapazität (FVC) oder Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (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<sup>2</sup>) 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).

Patienten mit Begleiterkrankungen und einem schlechteren Krankheitsstatus haben ein höheres Risiko für Nebenwirkungen. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten zu berücksichtigen.

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 therapieassoziierte Nebenwirkung eine neutropenische Enterokolitis auftreten.

Carmustin Accord 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 Accord 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 Augentoxizität.

#### Alkohol

Dieses Arzneimittel enthält 2,37 g Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

Eine Dosis von 600 mg/m<sup>2</sup> dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 365,66 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 60,94 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. Ein gesundheitliches Risiko

besteht u.a. bei Leberkranken, Epileptikern, Schwangeren, Stillenden 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

##### Phenytol 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.

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 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 Toxizitätsrisiko abgewogen werden. Carmustin ist im humantherapeutischen Dosisbereich bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und bei Ratten teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Wenn Carmustin Accord während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Carmustin Accord 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 Accord 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 Accord 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 sie bei mehr als 1 % der Patienten in der Produktmonographie oder in den Zulassungsstudien beobachtet wurden 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ );
- Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
- Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );
- Sehr selten ( $< 1/10000$ );
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Siehe Tabelle 2.

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 kumulativedosisabhängig und oft biphasisch.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

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 (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie, Knochenmarkdysplasie – nach längerem Gebrauch
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
	Sehr häufig	Myelosuppression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen
	Häufig	Enzephalopathie (Hochdosis-Therapie und Dosisbegrenzung)
	Nicht bekannt	Muskelschmerzen, Status epilepticus, Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augentoxizität, vorübergehende Bindehautrötung und verschwommenes Sehen durch Netzhautblutungen
Herzkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie, bedingt durch den Alkoholgehalt des Lösungsmittels (Hochdosis-Therapie)
	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 dosislimitierend), manifestiert durch: – Bilirubin (reversible Erhöhung) – alkalische Phosphatase (reversible Erhöhung) – SGOT (reversible Erhöhung)
		Dermatitis bei topischer Anwendung, die sich mit verminderter Konzentration des zusammengesetzten Produktes verbessert, Hyperpigmentierung (vorübergehend) bei versehentlichem Hautkontakt
		Alopezie, Hitzewallungen (aufgrund des Alkoholgehaltes des Lösungsmittels; erhöht bei Verabreichungszeiten $< 1-2$ h), Reaktion an der Einstichstelle
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Paravasationsrisiko: Vesikant
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierentoxizität
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. Ganzkörperbestrahlung bzw. TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid) oder mit Carmustin (BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan oder CBV: Cyclophosphamid, Carmustin und Etoposid).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Lungenfibrose (mit tödlichem Ausgang), Lungeninfiltration

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/m<sup>2</sup> 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.

Bei allen verbleibenden Überlebenden, die für die Nachsorge zur Verfügung standen, wurde eine 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<sup>2</sup> und eine interstitielle Lungenerkrankung bei längerer Therapie und einer kumulativen Dosis > 1.400 mg/m<sup>2</sup> beobachtet.

Emetogenes Potential

Das emetogene Potential ist bei Dosen > 250 mg/m<sup>2</sup> hoch und bei Dosen ≤ 250 mg/m<sup>2</sup> hoch bis mäßig. Übelkeit

und Erbrechen sind stark und beginnen innerhalb von 2–4 Stunden nach Verabreichung. Sie dauern 4–6 Stunden.

Nierentoxizität

Nierentoxizität ist selten, tritt aber bei kumulativen Dosen < 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, Nitrosoharnstoff, 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 zer-

fallen 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 Ausgangsstoffes 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 Accord 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  $\alpha$  ( $t_{1/2\alpha}$ ) beträgt 1–4 Minuten und die Halbwertszeit  $\beta$  ( $t_{1/2\beta}$ ) 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<sub>2</sub>. Über den Verbleib der Restmenge 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.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Pulver

Keine sonstigen Bestandteile

Lösungsmittel:

Ethanol

**6.2 Inkompatibilitäten**

Die intravenöse Lösung ist in Polyvinylchlorid-Behältnissen instabil. Sämtliche Kunststoffe, die mit der Carmustin-Infusionslösung in Kontakt 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

2 Jahre.

Nach Rekonstitution (rekonstituierte Stammlösung)

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Stammlösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Nach Verdünnung (Lösung nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung)

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung, die in Glas- oder Polypropylenbehältnissen mit 500 ml Natriumchlorid Injektionslösung oder mit Glucose-Injektionslösung (5 %) aufbewahrt wird, wurde für 4 Stunden vor Licht geschützt bei 20 bis 25 °C nachgewiesen. Diese Lösungen sind auch im Kühlschrank (2 °C–8 °C) 24 Stunden\*\* stabil und weitere 3 Stunden vor Licht geschützt bei 20 bis 25 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei Öffnung, Rekonstitution und Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn diese nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die Lösung muss bis zum Ende der Verabreichung vor Licht geschützt werden.

\*\* Die Stabilität der finalen verdünnten Lösung von 24 Stunden ist die Gesamtdauer, in der sich Carmustin im gelösten Zustand befindet, einschließlich der Zeit, in der es mit 3 ml Ethanol und 27 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert ist.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Pulver:

Braune Durchstechflasche aus Glas (30 ml), verschlossen mit einem grauen Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumbördelverschluss mit einer Schutzkappe aus Polypropylen.

Lösungsmittel:

Klare Durchstechflasche aus Glas (5 ml), verschlossen mit einem mit Fluorotec beschichteten Butyl-Gummistopfen und einem Aluminiumbördelverschluss mit einer Schutzkappe aus Polypropylen.

## Packungsgrößen:

Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 100 mg Pulver und 1 Durchstechflasche mit 3 ml Lösungsmittel.

Eine Packung enthält 10 Durchstechflaschen mit 100 mg Pulver und 10 Durchstechflaschen mit 3 ml Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Die Lagerung von Carmustin bei Temperaturen über 28 °C führt zur Verflüssigung der Substanz, da Carmustin einen niedrigen Schmelzpunkt hat (ca. 28,0 bis 29,0 °C). Bei Inspektion in hellem Licht zeigt sich als Zeichen des Zerfalls ein Ölfilm auf dem Boden der Durchstechflasche. Verdorbenes Arzneimittel darf nicht mehr verwendet werden. In der ungeöffneten Durchstechflasche können scharfkantige Flocken oder feste Masse sichtbar sein, ohne dass eine Zersetzung von Carmustin vorliegt.

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

Lösen Sie 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. Die Auflösung des Pulvers kann drei Minuten dauern. Geben Sie dann unter aseptischen Bedingungen 27 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Alkoholösung hinzu. Die 30-ml-Stammlösung muss gut durchmischt werden.

Ein ml der rekonstituierten Stammlösung enthält 3,3 mg Carmustin in 10% Ethanol und hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 6,8.

Die empfehlungsgemäße Rekonstitution führt zu einer gelblichen Lösung, die nahezu frei von sichtbaren Partikeln ist.

Die 30-ml-Stammlösung muss unverzüglich verdünnt werden, indem die 30 ml Stammlösung entweder zu 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 500 ml Glucose (5 %) Injektionslösung hinzugegeben werden.

Die Verabreichung der anweisungsgemäß rekonstituierten Lösung sollte über einen Zeitraum von 1-2 Stunden erfolgen.

Bei einer Verabreichungsdauer von weniger als einer Stunde kann die Carmustin-Infusion zu starken Schmerzen und Brennen an der Einstichstelle führen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Vorschriften für die sichere Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Mitteln sind zu beachten.

Schwangeres Personal sollte nicht mit diesem Arzneimittel umgehen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2205261.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18. November 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig