

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Ampulle Lösungsmittel enthält 3 ml Ethanol (das entspricht 2,37 g).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.

Pulver: weißes bis fast weißes Pulver oder Lyophilisat.

Lösungsmittel: farblose, klare Flüssigkeit.

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

### Dosierung

#### Anfangsdosis

Die empfohlene Dosis von Carmustin medac als Einzelwirkstoff bei bisher unbehandelten Patienten beträgt 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup> 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 medac in Kombination mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder bei Patienten, bei denen die Knochenmarkreserve erschöpft ist, eingesetzt wird, sollten die Dosen entsprechend dem hämatologischen Profil des Patienten (siehe unten) angepasst werden.

#### Überwachung und Nachdosierung

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

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

Tabelle 1

<i>Nadir nach vorheriger Dosis</i>		<i>Prozentsatz der zu verabreichenden vorherigen Dosis</i>
<i>Leukozyten/mm<sup>3</sup></i>	<i>Thrombozyten/mm<sup>3</sup></i>	
> 4 000	> 100 000	100 %
3 000-3 999	75 000-99 999	100 %
2 000-2 999	25 000-74 999	70 %
< 2 000	< 25 000	50 %

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

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

#### Konditionierungsbehandlung vor einer SZT

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

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Patienten

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

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

Es wurde gezeigt, dass eine Hochdosistherapie mit Carmustin (insbesondere mit 600 mg/m<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).

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Phenytoin und Dexamethason

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

##### Cimetidin

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

##### Digoxin

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

## Melphalan

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach Behandlung wirksam verhüten.

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

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### 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.

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

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



## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Myelosuppression

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

#### *Lungenfibrose (mit tödlichem Ausgang), Lungeninfiltration*

Eine Lungentoxizität wurde bei bis zu 30 % der Patienten beobachtet. In Fällen, in denen es zu einer frühen pulmonalen Toxizität (innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung) gekommen ist, traten Lungeninfiltrate und/oder Lungenfibrose auf, von denen einige tödlich waren. Die Patienten waren zwischen 22 Monaten und 72 Jahren alt. Zu den Risikofaktoren gehören Rauchen, Atemwegserkrankungen, bestehende Röntgenanomalien, sequentielle oder begleitende Thoraxbestrahlung sowie die Kombination mit anderen Wirkstoffen, die Lungenschäden verursachen können. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist wahrscheinlich dosisabhängig; kumulative Dosen von 1 200-1 500 mg/m<sup>2</sup> werden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose in Verbindung gebracht. Während der Behandlung sollten regelmäßig Lungenfunktionstests (FVC, DLCO) durchgeführt werden. Patienten mit einem Ausgangswert von < 70 % der erwarteten forcierten Vitalkapazität oder Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität sind besonders gefährdet.

Bei Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter Carmustin erhalten haben, wurden Fälle von extrem verzögerter Lungenfibrose (bis zu 17 Jahre nach der Behandlung) beschrieben.

Die Langzeitbeobachtung von 17 Patienten, die im Kindesalter Hirntumore überlebten, zeigte, dass acht von ihnen an Lungenfibrose erkrankten. Zwei dieser acht Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten drei Jahre der Behandlung und sechs davon 8-13 Jahre nach der Behandlung. Das Durchschnittsalter der Patienten, die bei der Behandlung starben, betrug 2,5 Jahre (1-12 Jahre), das Durchschnittsalter der Langzeitüberlebenden bei der Behandlung 10 Jahre (5-16 Jahre). Sämtliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 5 Jahre waren, starben an Lungenfibrose; weder die Carmustindosis noch eine zusätzliche Vincristin-Dosis oder Wirbelsäulenbestrahlung hatten einen Einfluss auf das tödliche Ergebnis.

Alle verbleibenden Überlebenden, die für die Nachsorge zur Verfügung standen, wurden mit Lungenfibrose diagnostiziert. Die Anwendung von Carmustin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3.

Eine Lungentoxizität manifestierte sich auch in der Post-Marketing-Phase als Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung. Pneumonitis wird bei Dosen > 450 mg/m<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 hoch bei Dosen > 250 mg/m<sup>2</sup> und hoch bis mäßig bei Dosen ≤ 250 mg/m<sup>2</sup>. 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 über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die antineoplastische und toxische Aktivität von Carmustin könnte auf seine Stoffwechselprodukte zurückzuführen sein. Carmustin und verwandte Nitrosoharnstoffe sind in wässrigen Lösungen instabil und bauen sich spontan zu reaktiven Zwischenprodukten ab, die zur Alkylierung und Carbamoylierung fähig sind. Die alkylierenden Zwischenprodukte sollen für die antitumorale Wirkung von Carmustin verantwortlich sein. Über die Rolle der carbamoylierten Zwischenprodukte als Vermittler der biologischen Wirkung der Nitrosoharnstoffe sind die Meinungen jedoch geteilt. Einerseits wurde berichtet, dass ihre carbamoylierte Aktivität zu den zytotoxischen Eigenschaften ihres Ausgangswirkstoffes durch hemmende DNA-Reparatur-Enzyme beiträgt. Andererseits wird darüber spekuliert, dass die carbamoylierten Arten für einige der toxischen Wirkungen von Carmustin verantwortlich sein könnten

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

### Elimination

Ca. 60-70 % einer Gesamtdosis werden während eines Zeitraums von 96 Stunden über den Urin ausgeschieden und ca. 10 % als CO<sub>2</sub> über den Atem. Über den Verbleib des Restes gibt es keine gesicherten Angaben.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Keine Trägerstoffe.

#### Lösungsmittel

Ethanol.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Nach Rekonstitution und Verdünnung

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Pulver

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

### Lösungsmittel

Klarglasampulle Typ I (5 ml).

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

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

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

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

### Rekonstitution und Verdünnung des Pulvers als Konzentrat für eine Infusionslösung

Lösen Sie das Carmustin (100 mg Pulver) mit 3 ml des im Lieferumfang enthaltenen sterilen, gekühlten Ethanol-Lösungsmittels in der Primärverpackung (braune Durchstechflasche aus Glas) auf. Carmustin muss vollständig in Ethanol gelöst werden, bevor steriles Wasser für die Injektion zugegeben werden kann.

Geben Sie dann unter aseptischen Bedingungen 27 ml steriles Wasser zur Injektion in die Alkohollösung hinzu. Die 30 ml Stammlösung sollte gut durchmischt werden. Die empfohlene Rekonstitution führt zu einer klaren, farblosen bis hellgelben Stammlösung.

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

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

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

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1278/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung enthält 100 mg Carmustin.  
Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml der Lösung 3,3 mg Carmustin.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ethanol. Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 100 mg Pulver  
1 Ampulle mit 3 ml Lösungsmittel

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: Vorsichtig handhaben. Hautkontakt mit Konzentrat für Infusionslösung vermeiden.  
Kann Geburtsfehler verursachen.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Siehe Packungsbeilage bzgl. der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gekühlt lagern und transportieren.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Richtlinien für die sichere Entsorgung von antineoplastischen Mitteln sind zu beachten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1278/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**PULVERDURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Carmustin

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml der Lösung 3,3 mg Carmustin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung  
100 mg

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: Vorsichtig handhaben. Hautkontakt mit Konzentrat für Infusionslösung vermeiden.  
Kann Geburtsfehler verursachen.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gekühlt lagern und transportieren.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Richtlinien für die sichere Entsorgung von antineoplastischen Mitteln sind zu beachten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1278/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**LÖSUNGSMITTEL-AMPULLE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Carmustin medac  
Ethanol  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Nur zum Lösen des Pulvers anzuwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**B.      PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Carmustin medac und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Carmustin medac beachten?
3. Wie ist Carmustin medac anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Carmustin medac aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Carmustin medac und wofür wird es angewendet?**

Carmustin medac ist ein Arzneimittel, das Carmustin enthält. Carmustin gehört zu einer Gruppe von Krebsmedikamenten, die als Nitrosoharnstoff bekannt sind und das Wachstum von Krebszellen verlangsamen.

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

- Hirntumoren (Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom und Ependymom), Hirnmetastasen
- Zweitlinienbehandlung bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin
- Tumoren des Magen-Darm-Trakts oder des Verdauungssystems
- Malignes Melanom (Hautkrebs)
- Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen SZT (Morbus Hodgkin/Non- Hodgkin-Lymphom)

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Carmustin medac beachten?**

**Carmustin medac darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Carmustin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie unter unterdrückter Blutzellbildung im Knochenmark leiden und die Anzahl Ihrer Blutplättchen, weißen Blutkörperchen (Leukozyten) oder roten Blutkörperchen (Erythrozyten) dadurch reduziert ist, entweder durch Chemotherapie oder eine andere Ursache;
- wenn Sie an einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden;
- bei Kindern und Jugendlichen;

- wenn Sie stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Carmustin medac anwenden.

Die wichtigste Nebenwirkung dieses Arzneimittels ist die Knochenmarkshemmung, die sich als Müdigkeit, Blutungen der Haut und Schleimhäute sowie Infektionen und Fieber aufgrund der Veränderungen im Blut zeigt. Deshalb wird Ihr Arzt Ihre Blutwerte mindestens 6 Wochen lang nach Gabe der Dosis wöchentlich überwachen. Der empfohlenen Dosis zufolge sollte Carmustin medac nicht häufiger als alle 6 Wochen verabreicht werden. Die Dosierung wird in Abhängigkeit mit Ihrem Blutbild vorgenommen.

Vor und während der Behandlung muss Ihre Leber-, Lungen- und Nierenfunktion regelmäßig überprüft und beobachtet werden.

Da die Anwendung von Carmustin medac zu Lungenschäden führen kann, sollte vor Behandlungsbeginn eine Röntgenaufnahme des Brustbereichs und ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt „Mögliche Nebenwirkungen“).

Eine hochdosierte Behandlung mit Carmustin medac (bis zu 600 mg/m<sup>2</sup>) wird nur in Kombination mit einer anschließenden Stammzelltransplantation durchgeführt. Eine solche hohe Dosis kann die Häufigkeit oder Schwere von Nebenwirkungen auf Lungen, Nieren, Leber, Herz und Magen-Darm sowie von Infektionen und Störungen des Elektrolythaushalts (niedrige Konzentrationen von Kalium, Magnesium, Phosphat im Blut) erhöhen.

Bei einer Behandlung mit Chemotherapeutika können Bauchschmerzen (neutropenische Enterokolitis) als therapiebedingte Nebenwirkung auftreten.

Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Möglichkeit von Lungenschäden und allergischen Reaktionen und deren Symptome sprechen. Wenn solche Symptome auftreten, sollten Sie sich sofort an Ihren Arzt wenden (siehe Abschnitt 4).

### **Kinder und Jugendliche;**

Carmustin medac darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von Carmustin medac zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

- Phenytoin, eingesetzt bei Epilepsie;
- Dexamethason, das als entzündungshemmendes und immunsuppressives Mittel eingesetzt wird;
- Cimetidin, das bei Magenproblemen wie Verdauungsstörungen eingesetzt wird;
- Digoxin, wird bei einem unregelmäßigen Herzrhythmus eingesetzt;
- Melphalan, ein Krebsmedikament.

### **Anwendung von Carmustin medac zusammen mit Alkohol**

Die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

Carmustin medac sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da es Ihrem ungeborenen Baby schaden kann. Daher sollte dieses Arzneimittel normalerweise schwangeren Frauen

nicht verabreicht werden. Bei Einnahme während einer Schwangerschaft muss sich die Patientin des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind bewusst sein. Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, ein wirksames Verhütungsmittel zu verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der Behandlung zu vermeiden,

Männliche Patienten sollten während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Carmustin medac wirksame Verhütungsmittel anwenden, um eine Schwangerschaft ihrer Partnerin zu verhindern.

#### Stillzeit

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels und bis zu 7 Tage nach der Behandlung nicht stillen. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Carmustin medac hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit dem Auto fahren oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, da die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel Ihre Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu benutzen beeinträchtigen kann.

#### **Carmustin medac enthält Ethanol (Alkohol)**

Dieses Arzneimittel enthält 2,4 g Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche, d. h. 25,92 g pro Höchstdosis (10 Vol.-%). Die Höchstdosis (600 mg/m<sup>2</sup> bei einem 70 kg schweren Patienten) dieses Arzneimittels entspricht 648 ml Bier oder 259 ml Wein.

Die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel kann Ihr Urteilsvermögen und Ihre Reaktionszeit beeinträchtigen und dadurch Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Wenn Sie an Epilepsie oder Leberproblemen leiden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie schwanger sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

### **3. Wie ist Carmustin medac anzuwenden?**

Carmustin medac wird Ihnen stets von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verabreicht werden.

#### **Erwachsene**

Die Dosierung hängt von Ihrem Gesundheitszustand, Ihrer Körpergröße und dem Ansprechen auf die Behandlung ab. Das Arzneimittel wird in der Regel alle sechs Wochen verabreicht. Die empfohlene Dosis von Carmustin medac als Einzelwirkstoff bei bisher unbehandelten Patienten beträgt 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup> 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. Die Dosierung hängt auch davon ab, ob Carmustin medac zusammen mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht wird.

Die Dosierung richtet sich danach, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

Die empfohlene Dosis von Carmustin medac in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor der Transplantation hämatopoetischer Vorläuferzellen beträgt 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> intravenös.

Ihr Blutbild wird regelmäßig überwacht, um eine toxische Auswirkung auf Ihr Knochenmark zu vermeiden. Ggf. muss die Dosis angepasst werden.

#### **Art der Anwendung**

Nach der Rekonstitution und Verdünnung wird Carmustin medac per Tropf (intravenös) über einen Zeitraum von 1-2 Stunden lichtgeschützt in eine Vene gegeben. Die Dauer der Infusion sollte nicht weniger als eine Stunde betragen, um Verbrennungen und Schmerzen an der Einstichstelle zu vermeiden. Die Einstichstelle wird während der Verabreichung überwacht.

Die Dauer der Behandlung wird vom Arzt festgelegt und kann von Patient zu Patient variieren.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Carmustin medac angewendet haben, als Sie sollten**

Da ein Arzt oder eine Krankenschwester Ihnen dieses Arzneimittel verabreichen wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester, falls Sie sich über die Dosis des Arzneimittels, das Sie erhalten haben, Sorgen machen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:**

Plötzliches Keuchen, Atembeschwerden, Schwellungen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen, Hautausschlag oder Juckreiz (besonders, wenn es den ganzen Körper betrifft), und das Gefühl, ohnmächtig zu werden. Diese Symptome können Anzeichen für eine schwere allergische Reaktion sein.

#### **Carmustin medac kann zu folgenden Nebenwirkungen führen:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Verzögerte Myelosuppression (Abnahme der Blutzellen im Knochenmark), wodurch sich die Möglichkeit von Infektionen erhöht, wenn die Zahl der weißen Blutkörperchen gesunken ist;
- Ataxie (Mangel an freiwilliger Koordination der Muskelbewegungen);
- Schwindelgefühl;
- Kopfschmerzen;
- Vorübergehende Augenrötung, verschwommenes Sehen aufgrund einer Netzhautblutung;
- Hypotonie (Blutdruckabfall);
- Phlebitis (Venenentzündung), verbunden mit Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und Empfindlichkeit;
- Atemwegserkrankungen (Lungenerkrankungen) mit Atembeschwerden;  
Dieses Arzneimittel kann schwere (möglicherweise tödliche) Lungenschäden verursachen. Die Lungenschäden können Jahre nach der Behandlung auftreten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome verspüren: Kurzatmigkeit, anhaltender Husten, Brustschmerzen, anhaltende Schwäche/Müdigkeit.
- Schwere Übelkeit und Erbrechen;
- Bei Anwendung auf der Haut, Entzündung der Haut (Dermatitis);
- Ein versehentlicher Kontakt mit der Haut kann zu vorübergehender Hyperpigmentierung (Verdunkelung eines Haut- oder Nagelbereichs) führen.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Akute Leukämien und Knochenmarkdysplasien (abnormale Entwicklung des Knochenmarks). Die Symptome können Zahnfleischblutungen, Knochenschmerzen, Fieber, häufige Infektionen, häufiges oder schweres Nasenbluten, durch geschwollene Lymphknoten verursachte Knötchen an und um Hals, Unterarm, Bauch oder Leistengegend, blasse Haut, Kurzatmigkeit, Schwäche, Fatigue (Müdigkeit) oder allgemeinen Energiemangel umfassen;
- Anämie (Abnahme der roten Blutkörperchen im Blut);
- Enzephalopathie (Erkrankung des Gehirns). Die Symptome können Muskelschwäche in einem Bereich, mangelnde Entscheidungskraft oder Konzentration, unfreiwilliges Jucken, Zittern, Probleme beim Sprechen oder Schlucken sowie Anfälle umfassen.
- Appetitlosigkeit;
- Verstopfung;
- Durchfall;
- Entzündung im Mund und an den Lippen (Stomatitis);
- Reversible Lebertoxizität im Rahmen der Hochdosis-Therapie; Dies kann zu erhöhten Leberenzymen und einem erhöhtem Bilirubin-Spiegel führen (Nachweis durch einen Bluttest);
- Alopezie (Haarausfall);
- Hautrötungen;
- Hautausschlag an der Injektionsstelle.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Venenverschlusskrankheit (fortschreitende Blockade der Venen), bei der sehr kleine (mikroskopische) Venen in der Leber blockiert sind. Die Symptome können Folgendes umfassen: Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum, Vergrößerung der Milz, schwere Blutungen der Speiseröhre, Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen;
- Atembeschwerden aufgrund einer interstitiellen Fibrose (bei niedrigeren Dosen);
- Nierenprobleme;
- Gynäkomastie (Brustwachstum bei Männern).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Muskelschmerzen;
- Anfälle einschließlich Status Epilepticus;
- Gewebeschäden durch Leckagen an der Einstichstelle;
- Jedwede Anzeichen einer Infektion;
- Unfruchtbarkeit;
- Es ist bewiesen, dass Carmustin die Entwicklung ungeborener Babys negativ beeinflusst.
- Elektrolytstörungen (Störungen des Elektrolythaushalts (niedrige Konzentrationen von Kalium, Magnesium, Phosphat im Blut)).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Carmustin medac aufzubewahren?**

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder medizinischen Fachpersonal aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

#### Nach Rekonstitution und Verdünnung

Nach Rekonstitution und Verdünnung bleibt Carmustin medac 3 Stunden stabil, wenn es in einem Glasbehälter gelagert und vor Licht geschützt wird.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Carmustin medac enthält**

- Der Wirkstoff ist Carmustin.  
Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung enthält 100 mg Carmustin.  
Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml der Lösung 3,3 mg Carmustin.
- Sonstige Bestandteile:
  - Pulver: Keine Trägerstoffe.
  - Lösungsmittel: Ethanol.

### **Wie Carmustin medac aussieht und Inhalt der Packung**

Carmustin medac ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis fast weiß und in einer braunen Durchstechflasche aus Glas enthalten.

Das Lösungsmittel ist eine farblose, klare Flüssigkeit, die in einer Klarglasampulle enthalten ist.

Eine Packung Carmustin medac enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit 100 mg Pulver und eine Glasampulle mit 3 ml Lösungsmittel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-Mail: contact@medac.de

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

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

-----  
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

*Diese Informationen stellen eine Kurzbeschreibung der Zubereitung und/oder Handhabung, der Unverträglichkeiten, der Posologie des Arzneimittels, der Überdosierung oder der Überwachungsmaßnahmen und Laboruntersuchungen auf Basis der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dar.*

Das Carmustin medac-Pulverkonzentrat für eine Infusionslösung enthält kein Konservierungsmittel und ist nicht als Mehrfachdosis-Durchstechflaschen konzipiert. Die Rekonstitution und weitere Verdünnungsschritte sollten unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Durch Einhaltung der empfohlenen Lagerbedingungen kann eine Zersetzung des Inhaltes bis zum auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum vermieden werden.

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

#### Rekonstitution und Verdünnung des Pulverkonzentrats für eine Infusionslösung

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

Die 30 ml Stammlösung ist sofort durch Zugabe der 30 ml Stammlösung zu 500 ml Glucose 50 mg/ml (5 %) Lösung zur Injektion oder 500 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion in Glasbehältern zu verdünnen. Die 530 ml verdünnte Lösung (d. h. die gebrauchsfertige Lösung) sollte vor der Verabreichung mindestens 10 Sekunden lang geschüttelt werden.

#### pH-Wert und Osmolarität einer gebrauchsfertigen Lösung für die Infusion

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

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

#### Art der Anwendung

Die rekonstituierte und verdünnte Lösung (d. h. gebrauchsfertige Lösung) muss intravenös verabreicht werden und sollte über einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden per Tropfinfusion verabreicht werden; die Verabreichung sollte innerhalb von drei Stunden nach der Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels abgeschlossen worden sein. Die Verabreichung der Infusion sollte mit einem PVC-freien PE-Infusionsset erfolgen.

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

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

Eine Infusion von Carmustin medac innerhalb eines kürzeren Zeitraums kann zu starken Schmerzen und Verbrennungen an der Einstichstelle führen. Die Einstichstelle sollte während der Verabreichung überwacht werden.

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

beachten.

### Posologie und Laboruntersuchungen

#### Anfangsdosis

Die empfohlene Dosis von Carmustin medac als Einzelwirkstoff bei bisher unbehandelten Patienten beträgt 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup> 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 medac in Kombination mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder bei Patienten, bei denen die Knochenmarkreserve erschöpft ist, eingesetzt wird, sollten die Dosen entsprechend dem hämatologischen Profil des Patienten (siehe unten) angepasst werden.

#### Überwachung und Nachdosierung

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

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

<i>Nadir nach vorheriger Dosis</i>		<i>Prozentsatz der zu verabreichenden vorherigen Dosis</i>
<i>Leukozyten/mm<sup>3</sup></i>	<i>Thrombozyten/mm<sup>3</sup></i>	
>4 000	>100 000	100 %
3 000-3 999	75 000-99 999	100 %
2 000-2 999	25 000-74 999	70 %
<2 000	<25 000	50 %

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

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

#### Konditionierungsbehandlung vor einer SZT

Bei Patienten mit hämatologischem Malignom wird Carmustin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor einer SZT in einer Dosis von 300-600 mg/m<sup>2</sup> intravenös angewendet.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

Carmustin darf aus Sicherheitsgründen nicht bei Kindern unter 18 Jahren verwendet werden.

#### Ältere Patienten

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



### Nierenfunktionsstörung

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

### Kompatibilität/Inkompatibilität mit Behältern

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