

**FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carmubris® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Carmustin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Carmustin (BCNU).

Sonstige Bestandteile:

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 ml absolutes Ethanol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

- Hirntumoren: Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom, Ependyom, metastasierte Hirntumoren.
- Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
- Maligne Tumoren des Lymphsystems: Morbus Hodgkin, Lymphosarkom, Retikulumzellsarkom, in Kombination mit anderen Substanzen und nach Versagen von Primärtherapien.
- Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Carmubris soll nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorbehandlung erfahren sind.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

In der Monotherapie bei chemo- und/oder strahlentherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten werden 200 mg Carmubris je m² Körperoberfläche intravenös alle 6 Wochen gegeben.

Diese Dosis kann als Einzeldosis oder in 2 Dosen zu jeweils 100 mg/m² Körperoberfläche an 2 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.

Zwischen den einzelnen Behandlungskursen sollen mindestens 6-wöchige Abstände eingehalten werden.

Der folgende Behandlungskurs darf erst begonnen werden, wenn sich nach der empfohlenen Anfangsdosierung die Zahl der Blutzellen wieder annähernd normalisiert hat und folgender Blutstatus erreicht ist:

>100.000 Thrombozyten/ μ l

>4.000 Leukozyten/ μ l

Grundsätzlich ist die Dosierung von Carmubris sowohl bei Mono- als auch bei Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiv wirkenden Medikamenten dem individuellen hämatologischen Befund anzupassen.

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Thrombozyten- und Leukozyten-Nadir wie folgt angepasst werden:

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

Da die Metaboliten von Carmubris zu 60-70 % renal ausgeschieden werden, muss bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis wegen Kumulationsgefahr verringert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden.

Die exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Behandlung der jeweiligen Erkrankungen als wirksam erwiesen haben.

Art der Anwendung

Carmubris wird als langsame intravenöse Infusion angewendet. Carmubris DARF NICHT ALS SCHNELLE INTRAVENÖSE INJEKTION GEGEBEN WERDEN.

Carmubris wird als intravenöse Infusion über jeweils 1-2 Stunden nach vorgeschriebener Verdünnung angewendet. Diese Infusionszeit sollte nicht unterschritten werden, da es sonst zu Schmerzen und Brennen an der Injektionsstelle, zu intensiven Hautrötungen (Flush) oder Bindehautblutungen kommen kann.

Dauer der Anwendung

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

Eine Behandlung dauert 1-2 Tage, je nach Aufteilung der Gesamtdosis (siehe oben).

Eine generelle Begrenzung der Behandlung mit Carmubris ist nicht vorgesehen.

Bei Nichtansprechen des Tumors auf die Behandlung, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Carmubris abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Aufgrund des hohen Risikos einer pulmonalen Toxizität sollte Carmubris bei Kindern nur mit höchster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Carmustin (BCNU), andere Nitrosoharnstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen stark wirkenden Mitteln gegen Tumorerkrankungen muss der Nutzen für den Patienten gegen das Risiko von Schädigungen sorgfältig abgewogen werden.

Carmubris kann Erbgut schädigend wirken. Männern, die mit Carmubris behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Behandlung mit Carmubris über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen sollten während der Behandlung mit Carmubris nicht schwanger werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Carmubris soll nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen die Zahl der Thrombozyten, der Leukozyten oder der Erythrozyten vermindert ist, entweder als Folge einer Chemotherapie oder aus anderen Ursachen.

Bei Patienten, bei denen die Knochenmarkreserve wegen der Erkrankung selbst oder aufgrund einer vorangegangenen Behandlung erschöpft ist, muss mit verstärkten Nebenwirkungen, wie z. B. Leukopenie und Thrombozytopenie gerechnet werden.

Da Carmubris eine verzögerte und bei wiederholter Verabreichung eine kumulative Wirkung auf das Knochenmark hat, sollten die hämatologischen Parameter (Leukozyten, Granulozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) während der Therapie mit Carmubris mindestens 6 Wochen lang regelmäßig überwacht und vor Therapiebeginn kontrolliert werden. Die Dosierung ist entsprechend dem Blutbild anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion.

Vor der Behandlung sollten die Leber- und Nierenfunktion geprüft und während der Therapie regelmäßig überwacht werden.

Während der Infusion von Carmubris können Reaktionen am Verabreichungsort auftreten. Wegen des Risikos der Extravasation wird empfohlen, den Verabreichungsort genau auf eventuelle Infiltration während der Infusion hin zu beobachten. Zurzeit gibt es keine spezielle Behandlung der Reaktionen durch Extravasation.

Pulmonale Toxizität

Es wurde häufig über eine pulmonale Toxizität durch Carmustin berichtet. Die pulmonale Toxizität tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Jahre der Therapie auf und ist charakterisiert durch pulmonale Infiltrate, interstitielle Pneumonitis und/oder Lungenfibrosen. Auch Fälle von pulmonaler Toxizität mit tödlichem Ausgang sind aufgetreten. Das Alter der betroffenen Patienten betrug zwischen 1 Jahr und 10 Monaten und 72 Jahren.

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Toxizität unter der Behandlung mit Carmustin zählen Rauchen, eingeschränkte Lungenfunktion, vorbestehende röntgenologisch nachgewiesene Veränderungen, sequenzielle oder gleichzeitige Thoraxbestrahlung und Kontakt mit anderen Stoffen, die eine Lungenschädigung verursachen. Die Inzidenz scheint dosisabhängig zu sein: kumulative Gesamtdosen von 1.200-1.500 mg/m² Körperoberfläche scheinen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenfibrosen zu erhöhen. Vor und mehrmals während der Behandlung soll die Lungenfunktion überprüft werden. Das Risiko ist bei Patienten mit einem Basiswert von unter 70 % der erwarteten forcierten Vitalkapazität oder der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität besonders erhöht.

In Einzelfällen wurde über ein verzögertes Auftreten von Lungenfibrosen bis zu 17 Jahre nach der Therapie berichtet.

Wie aus einer neuen Langzeit-Follow-up-Beobachtung hervorgeht, starben von 17 Patienten, die Gehirntumore in der Kindheit überlebten, 8 Patienten (47 %) an Lungenfibrosen. Von diesen Todesfällen traten 2 innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung und 6 innerhalb von 8-13 Jahren nach der Behandlung auf. Das Durchschnittsalter der später verstorbenen Patienten betrug während

des Behandlungszeitraums 2,5 Jahre (1-12 Jahre). Das Durchschnittsalter der Langzeitüberlebenden betrug während des Behandlungszeitraums 10 Jahre (5-16 Jahre). Alle 5 Patienten, die im Alter von unter 5 Jahren behandelt wurden, starben an Lungenfibrosen. Weder die Dosierung von Carmustin noch die gleichzeitige Verabreichung von Vincristin oder eine Bestrahlung des Rückenmarks beeinflussten die Entwicklung. Bei allen Überlebenden, die für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen, wurden Anzeichen von Lungenfibrosen festgestellt.

Aufgrund des sehr hohen Risikos von pulmonaler Toxizität muss insbesondere bei jungen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Carmustin sorgfältig abgewogen werden.

Vor und im Verlauf der Therapie sollten Thorax-Röntgenaufnahmen und Lungenfunktionstests durchgeführt werden.

Besondere Hinweise vor Behandlungsbeginn

Die Patienten sind auf die Symptome einer Granulozytopenie (Fieber) bzw. einer Thrombozytopenie (Petechien und andere Blutungen) hinzuweisen und anzuhalten, bei deren Auftreten einen Arzt aufzusuchen.

Die Patienten sollten vor einer Behandlung mit Carmustin auf mögliche Beschwerden des Magen-Darm-Traktes in Form von Übelkeit und Erbrechen hingewiesen werden.

Die Patienten sind auf die Möglichkeit pulmotoxischer und allergischer Reaktionen und deren Symptomatik hinzuweisen und anzuhalten, bei deren Auftreten einen Arzt aufzusuchen.

Eine unmittelbare Verabreichung von Carmubris in die *Arteria carotis* ist als experimentell anzusehen und wurde mit Schädigungen am Auge in Zusammenhang gebracht

Dieses Arzneimittel enthält 0,57 Vol% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 7,68 g pro Dosis. Das entspricht 11,32 ml Bier oder 4,72 ml Wein pro Dosis. Diese Mengen ergeben sich aus einem berechneten Beispiel mit 320 mg Carmustin (200 mg/m² KOF für 1,6 m²) in 9,6 ml gelöst (steriler absoluter Ethanol) und ein Infusionsendvolumen von 1696 ml (siehe Abschnitt 6.6).

Im Falle einer Alkoholabhängigkeit kann diese Menge gesundheitsschädigend sein.

Dies muss bei schwangeren und stillenden Frauen und Hochrisikogruppen (z.B. Patienten mit einer Lebererkrankung oder Epilepsie) berücksichtigt werden. Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirksamkeit anderer Medikamente beeinflussen.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln - wie z. B. Vincristin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Procarbazin, Chlormethin (Stickstofflost), Fluorouracil, Vinblastin, Actinomycin (Dactinomycin), Bleomycin, Doxorubicin (Adriamycin) - muss mit verstärkten Nebenwirkungen, wie z. B. Thrombozytopenie und Leukopenie gerechnet werden.

Die myelosuppressive Wirkung von Carmustin kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Kreuzresistenz mit anderen alkylierenden Substanzen, wie z. B. Chlormethin und Cyclophosphamid (Zytostatika), ist möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Carmubris wirkt im Tierexperiment (Ratte, Kaninchen) in einer Dosis, die äquivalent ist zu der beim Menschen angewendeten therapeutischen Dosis, embryotoxisch und teratogen. Carmubris sollte daher

nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen auf das Kind im Mutterleib erfolgen.

Schwangerschaft:

Frauen sollten während der Behandlung mit Carmubris nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Fertilität:

Im Tierexperiment mit Dosierungen, die etwas über der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosierung lagen, wurde die Fertilität männlicher Ratten herabgesetzt (siehe auch Abschnitt 5.3). Langzeitanwendung von Carmustin kann zu einer häufig irreversiblen Azoospermie bzw. Anovulation führen.

Die Behandlung von männlichen Kindern und Jugendlichen kann im Erwachsenenalter zu Störungen der Fertilität führen.

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Carmubris behandelt wird. Carmubris kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Carmubris behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Behandlung mit Carmubris über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Stillzeit:

Da nicht bekannt ist, ob Carmubris in die Muttermilch übertritt, sollte während der Behandlung mit Carmubris nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Opportunistische Infektionen (inklusive tödlichem Ausgang).

Blutbildendes System, Blut

Eine häufige und schwere, die Arzneimitteldosis begrenzende Nebenwirkung ist die reversible, verzögert einsetzende Myelosuppression, die gewöhnlich nach 4-6 Wochen auftritt und deren Schweregrad dosisabhängig ist.

Die myelosuppressive Wirkung von Carmustin ist kumulativ und äußert sich durch eine verstärkte oder länger anhaltende Unterdrückung der Knochenmarkfunktion nach wiederholter Verabreichung. Der Tiefstwert der Zahl der Thrombozyten wird 4-5 Wochen, der der Leukozyten 5-6 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen ausgeprägter als eine Leukozytopenie, jedoch können beide Nebenwirkungen dosisbegrenzend sein. Eine Anämie wird ebenfalls beobachtet, ist jedoch meistens weniger ausgeprägt.

Die myelosuppressive Wirkung von Carmustin kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Magen-Darm-Trakt

Dosisabhängig treten Übelkeit und Erbrechen häufig innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung auf und halten gewöhnlich 4-6 Stunden an. Durch vorherige Verabreichung von Antiemetika und Sedativa lässt sich diese Nebenwirkung wirksam vermindern, manchmal sogar verhindern.

Blutungen im Magen-Darm-Trakt wurden nur selten beobachtet.

Leber

Nach Verabreichung hoher Dosen werden meist reversible Leberschädigungen mit Erhöhung der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Serumbilirubins beobachtet. Lebernekrosen können nach der Verabreichung von höheren als in der Dosierungsanleitung empfohlenen Dosen auftreten.

Niere

Nierenveränderungen mit Abnahme der Nierengröße, fortschreitender Azotämie und Nierenversagen wurden nach hohen kumulativen Dosen und nach Langzeitbehandlung mit Carmustin und verwandten Nitrosoharnstoffen beobachtet. Nierenschädigungen wurden auch gelegentlich nach niedrigeren Gesamtdosen beobachtet.

Herz-Kreislauf-System

Hypotonie, Tachykardie.

Haut und Hautanhangsgebilde

Haarausfall und Hautrötungen können auftreten.

Auge

Neuroretinitis nach Carmustin-Gabe wurde bisher selten beschrieben. Bei schneller intravenöser Infusion können Bindehautblutungen innerhalb von 2 Stunden auftreten, die bis zu 4 Stunden anhalten.

Lunge

Es wurde über durch Carmustin verursachte pulmonale Toxizität mit einer Häufigkeit bis zu 30 % berichtet, die sowohl unmittelbar nach der Behandlung als auch mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung (Jahre) auftreten kann. Diese äußerte sich durch pulmonale Infiltrate, interstitielle Pneumonie und/oder eine Lungenfibrose mit zum Teil tödlichem Ausgang.

Pulmonale Toxizität manifestierte sich zudem in der Phase nach Vermarktung als Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung.

Fortpflanzungsorgane

Chronische Nebenwirkungen von Carmustin können in einer häufig irreversiblen Azoospermie bzw. Anovulation bestehen.

Die Behandlung von männlichen Kindern und Jugendlichen kann im Erwachsenenalter zu Störungen der Fertilität führen.

Weitere Nebenwirkungen

Brustschmerzen, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen. Vereinzelt wurde eine Gynäkomastie beobachtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Nitrosoharnstoffe wie Carmustin können kanzerogen wirken. Nach einer Behandlung mit Nitrosoharnstoffen über einen längeren Zeitraum wurden beim Menschen akute Leukämien, sekundäre Malignome und Knochenmarkdysplasie beobachtet.

Nebenwirkungen an der Einstichstelle der Infusionsnadel

Brennen an der Einstichstelle tritt häufiger auf, eine Thrombophlebitis wird nur sehr selten beobachtet. Lokale Toxizität wurde nach Extravasation von Carmubris beobachtet. Infiltration von Carmubris kann zu Schwellungen, Schmerzen, Erythema, Brennen und Hautnekrose führen.

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

Symptome einer Intoxikation

Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Myelosuppression. Außerdem können folgende schwere Nebenwirkungen auftreten:

- Lebernekrosen
- interstitielle Pneumonie
- Enzephalomyelitis

Behandlung von Intoxikationen

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

Übelkeit, Erbrechen

Durch vorherige Gabe von Antiemetika (z. B. Phenothiazin-Derivate) können diese Nebenwirkungen abgeschwächt und häufig sogar vermieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Carmustin, ein Nitrosoharnstoff, wirkt antineoplastisch und zytozid. Es wirkt als Alkylanz und macht DNS, RNS und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien und Strahlentherapie häufig beobachteten Repairmechanismen an der DNS werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt.

Carmustin wirkt Zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytozid.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Carmustin wird, primär in Form von Metaboliten, zu 60-70 % innerhalb von 96 Stunden renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carmustin-Dosis in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate reduziert werden.

Ca. 10 % werden als CO₂ ausgeschieden, während der Verbleib der Restmenge von 20-30 % unbestimmt ist.

Carmustin durchbricht aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit und seiner relativ geringen Ionisierung im physiologischen pH-Bereich gut die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionspharmakologie/Teratologie

Carmubris wirkt im Tierexperiment (Ratte, Kaninchen) embryotoxisch und teratogen. Die Fertilität männlicher Ratten wird herabgesetzt.

Mutagenität/Kanzerogenität

Carmubris wirkt bei Ratten und Mäusen in ähnlichen Dosierungen wie sie in der Klinik verwendet werden kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

keine sonstigen Bestandteile

Lösungsmittel:

absolutes Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Carmubris-Lösungen sind in Plastikbehältern instabil und sollten daher nur in Glasgefäßen hergestellt und aufbewahrt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Carmubris ist bei sachgemäßer Lagerung 3 Jahre haltbar.

Carmubris Infusionslösungs-Konzentrat ist im Kühlschrank (2°C-8°C) für 24 Stunden haltbar.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, für 8 Stunden, im Kühlschrank (2°C-8°C) für 24 Stunden und danach noch weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zytostatika dürfen nur mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden. Ein unbeabsichtigter Kontakt sollte unbedingt vermieden werden. Hierzu gehören geeignete Vorsichtsmaßnahmen (wie z. B. das Tragen von Handschuhen) und Händewaschen mit Wasser und Seife nach Handhabung des Produktes.

Vorschriften über die sachgerechte Anwendung von Zytostatika, wie z. B. das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, sind zu beachten.

Der Inhalt der ungeöffneten Durchstechflasche kann als Flocken oder feste Masse vorliegen, ohne offensichtliche Anzeichen von Zersetzung des Wirkstoffs Carmustin. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn es sich verflüssigt hat.

Die Durchstechflaschen mit Carmubris Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung müssen bei 2°C-8°C transportiert und gelagert werden (siehe auch Abschnitt 6.4). Die Lagerung von Carmubris bei Temperaturen über 27°C führt zur Verflüssigung der Substanz, da Carmustin einen niedrigen Schmelzpunkt hat. Als Zeichen des Zerfalls von Carmustin erscheint ein Ölfilm auf dem Boden der Durchstechflasche. Solche Durchstechflaschen dürfen nicht mehr verwendet werden.

Die lyophilisierte (getrocknete) Darreichungsform enthält keine Konservierungsmittel. Die Behältnisse sind nicht für wiederholte Entnahmen bestimmt.

Carmubris-Lösungen sind in Plastikbehältern instabil und sollten daher nur in Glasgefäßen hergestellt und aufbewahrt werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Nur klare Lösungen verwenden.

Ein Kontakt der Haut mit der gebrauchsfertigen Infusionslösung hat zu Verbrennungen und übermäßiger Pigmentbildung an den betroffenen Stellen geführt.

Bei Kontakt der Haut oder Schleimhaut mit dem Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung oder einer Carmustin-haltigen Lösung sind die betroffenen Stellen sofort mit Wasser und Seife zu waschen.

Nicht verwendete oder angebrochene Behältnisse sowie nicht verwendete Infusionslösungen sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Herstellung des Infusionslösungs-Konzentrates

Zum Lösen des Pulvers wird zunächst der Inhalt einer Durchstechflasche Carmubris (100 mg Carmustin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) unter aseptischen Bedingungen in 3 ml absolutem Ethanol aus dem beigefügten Behältnis gelöst und dann mit 27 ml Wasser für Injektionszwecke auf 30 ml verdünnt. 1 ml dieses Konzentrates enthält 3,3 mg Carmustin in 10 Vol.-%iger Alkohollösung (pH 5,6-6,0). Um die Lösung von Carmubris in Ethanol zu erleichtern, sollten die Behältnisse auf Raumtemperatur erwärmt werden. Die Lösung in Alkohol muss vollständig sein, bevor mit Wasser weiter verdünnt wird!

Das resultierende Konzentrat ist eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung und ist im Kühlschrank (2°C-8°C) für 24 Stunden haltbar (siehe auch Abschnitt 6.3). Das Infusionslösungs-Konzentrat sollte auf gebildete Kristalle untersucht werden - durch Erwärmen auf Raumtemperatur und Schütteln können die Kristalle wieder gelöst werden. Nur klares Carmubris-Konzentrat darf zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung weiter verwendet werden.

Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung (0,2 mg Carmustin/ml) wird das nach Vorschrift angefertigte Carmubris-Konzentrat mit 500 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 500 ml 5 %iger Glukoselösung weiter verdünnt. Diese gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, für 8 Stunden, im Kühlschrank (2°C-8°C) für 24 Stunden und danach noch weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, haltbar (siehe auch Abschnitt 6.3).

Die hergestellte Infusionslösung darf nur intravenös angewendet werden. Gebrauchsfertige Infusionslösungen sollten lichtgeschützt in Glasgefäßen hergestellt und infundiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

304.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.06.1980
Datum der Verlängerung der Zulassung: 28.02.2001

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.