

04. September 2012

**Wichtige Informationen an Fachkreise zu Carmubris® (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Wirkstoff: Carmustin, 100 mg):
Überfüllung einer Durchstechflasche**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,
sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker,

Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte Sie auf wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich des Rückrufs der unten genannten Chargen von Carmubris® aufmerksam machen. Carmubris® (Carmustin [BCNU] 100 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung) 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.

Dieses Schreiben wurde mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der lokalen Aufsichtsbehörde (Regierung von Oberbayern) abgestimmt.

Zusammenfassung der Rückrufaktion:

- Im Rahmen routinemäßiger Stabilitätsuntersuchungen wurde bei einer bestimmten Carmubris®-Charge eine überfüllte Durchstechflasche entdeckt.
- Die Überfüllung von Durchstechflaschen stellt ein signifikantes Risiko für die Patienten dar. Dies kann dazu führen, dass eine höhere Dosis als verordnet verabreicht wird.
- Die bisherige Untersuchung hat ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit für die Überfüllung von Durchstechflaschen sehr gering ist. Bei der Untersuchung weiterer Durchstechflaschen, sowohl dieser als auch anderer Chargen, gab es keine Testergebnisse in dieser Größenordnung. Bristol-Myers Squibb erhielt keine Meldungen über Patientenbeschwerden oder zu unerwünschten Ereignissen, die mit der Überfüllung einer Durchstechflasche in Zusammenhang gebracht werden konnten.
- Nach der Ursache für die Überfüllung der Durchstechflasche wird gesucht.

Seite 1 von 3

Trotzdem wurden die folgenden Carmubris®- Chargen mit Restlaufzeit vorsichtshalber zurückgerufen, da die Ursache der Überfüllung bisher nicht geklärt ist.

Diese Chargen dürfen nicht weiter verwendet werden:

Charge	Herstellungsdatum	Verfalldatum	Vertriebszeitraum
1G00383	Jun 11	Mrz 14	11.08.11 - 19.10.11
1F00520	Jul 10	Jul 13	18.07.11 - 04.08.11
1D00105	Jan 11	Jan 14	23.05.11 - 06.06.11
1D00103	Jan 11	Nov 13	20.04.11 - 24.05.11
1D00102	Jan 11	Nov 13	19.04.11 - 20.04.11
1B00551	Nov 09	Nov 12	08.03.11 - 03.05.11
0L60760	Sep 10	Sep 13	16.12.10 - 14.02.11
0J60950	Mai 10	Mai 13	14.10.10 - 29.11.10
0J59103	Mai 10	Mai 13	22.09.10 - 14.10.10
0F62835	Apr 10	Mrz 13	26.07.10 - 22.09.10
0E55977	Jan 10	Jan 13	22.06.10 - 26.07.10
0C65646	Jan 10	Jan 13	13.04.10 - 22.06.10

Weitere Informationen und Empfehlungen für Ärzte und Apotheker:

Nachfolgend finden Sie Informationen, die bei der Beurteilung der Folgen einer möglichen Carmustin-Überdosierung berücksichtigt werden sollten.

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Carmustin in Frage kommt, kann die Immunabwehr wegen der zugrunde liegenden Erkrankung, möglicher Komorbiditäten und der Gabe von myelosuppressiven Substanzen, wie Carmustin und anderen Chemotherapeutika, beeinträchtigt sein. Deshalb sind diese Patienten anfälliger für schwere Infektionen. Darüber hinaus kann die durch Carmustin und andere Chemotherapeutika bedingte Myelosuppression zu schwerwiegenden Blutungen führen. Durch eine Überfüllung von Durchstechflaschen besteht die Gefahr, dass einem Patienten eine höhere Dosis verabreicht wird als verordnet. Myelosuppression ist eine bekannte dosislimitierende Toxizität der Therapie mit Carmustin. Folglich wäre bei einer zu hohen Dosierung mit einer stärker ausgeprägten Myelosuppression zu rechnen sowie mit einer verstärkten Anfälligkeit für schwere Infektionen.

Eine Überfüllung von Durchstechflaschen könnte Patienten für pulmonale Toxizität prädisponieren. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, eingeschränkter Lungenfunktion, vorbestehenden röntgenologisch nachgewiesenen Veränderungen, sequenzieller oder gleichzeitiger Thoraxbestrahlung und Kontakt mit anderen Stoffen, die eine Lungenschädigung verursachen. Das frühe

Auftreten von pulmonaler Toxizität ist gekennzeichnet durch pulmonale Infiltrate und/oder Fibrose; Fälle von pulmonaler Toxizität mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Das Alter der betroffenen Patienten lag zwischen 22 Monaten und 72 Jahren. Die Inzidenz scheint dosisabhängig zu sein, wobei kumulative Gesamtdosen von 1.200 - 1.500 mg/m² Körperoberfläche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenfibrosen erhöhen.

Eine weitere Folge einer Verabreichung hoher Carmustin-Dosen können Nierenveränderungen mit Abnahme der Nierengröße, fortschreitender Azotämie und Nierenversagen sein. Obwohl sie typischerweise bei Patienten nach Gabe von hohen kumulativen Dosen und nach Langzeitbehandlung mit Carmustin berichtet werden, gab es gelegentlich auch entsprechende Beobachtungen von Nierenschädigungen nach niedrigeren Gesamtdosen.

Meldung von Nebenwirkungen

Alle Angehörigen der Heilberufe werden gebeten, Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Carmubris® zu melden an das:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207 5207
Für eine elektronische Übermittlung benutzen Sie bitte die Internetadresse
<http://www.bfarm.de>Pharmakovigilanz>Formulare>.

Bitte stellen Sie dabei möglichst detaillierte Informationen, einschließlich medizinischer Vorgeschichte, Begleitmedikation, zeitlicher Angaben zum erstmaligen Auftreten und der Behandlung des Ereignisses zur Verfügung.

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit Carmubris® sollten auch an Bristol-Myers Squibb gemeldet werden:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arzneimittelsicherheit
Arnulfstr. 29, 80632 München
Tel.: 089/12142-281, Fax: 089/12142-445
E-Mail: germany.arzneimittelsicherheit@bms.com

Für Fragen zu Carmubris® steht Ihnen gerne unsere Abteilung für Medizinische Information zur Verfügung:
Tel.: 089/12142-350, Fax: 089/12142-311, e-Mail: medwiss.info@bms.com.

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA



i.V. Dr. Simone Weinig
(Medical Director Oncology)



i.V. Dr. Eckart Toms
(Pharmazeutischer Stufenplanbeauftragter)