

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BiCNU 100 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 100 mg de carmustina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de disolvente contiene 3 ml de propilenglycol (equivalente a 3,1125 g).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

Polvo amarillento para reconstituir

Apariencia de la solución: de incolora a amarillenta.

El pH y la osmolaridad de las soluciones para perfusión listas para usar son:

pH: 4,0 a 6,8

Osmolaridad: 320 a 390 mOsmol/l

.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

BiCNU está indicado como terapia paliativa como agente único o en terapia de combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados para lo siguiente:

- Tumores cerebrales - glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma y tumores cerebrales metastáticos.
- Mieloma múltiple - en combinación con glucocorticoides como la prednisona.
- Enfermedad de Hodgkin - como tratamiento de segunda línea en combinación con otros medicamentos aprobados en pacientes que sufren una recaída durante la primera línea de tratamiento, o que no responden al tratamiento de primera línea.
- Linfoma no Hodgkin - como tratamiento de segunda línea en combinación con otros medicamentos aprobados en pacientes que sufren una recaída durante la primera línea de tratamiento, o que no responden al tratamiento de primera línea.
- Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (enfermedad de Hodgkin / linfoma no Hodgkin)

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos:

##### Posología para la administración intravenosa:

La dosis recomendada de BiCNU como agente único en pacientes que no han sido tratados previamente es de 150 a 200 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 6 semanas. Esto puede ser administrado como una dosis única o dividida en dos inyecciones diarias de 75 a 100 mg / m<sup>2</sup> en dos días consecutivos.

Cuando BiCNU se utiliza en combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que la reserva de la médula ósea se agota, las dosis deben ajustarse en consecuencia.

Un ciclo de repetición de BiCNU no se debe administrar hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000 / mm<sup>3</sup>, leucocitos por encima de 4.000 / mm<sup>3</sup>), y esto ocurre, por lo general, en seis semanas. Los recuentos sanguíneos deben ser controlados con frecuencia y los ciclos de repetición no se deben administrar antes de seis semanas debido a la toxicidad hematológica retardada.

Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse según la respuesta hematológica del paciente a la dosis anterior, tanto en monoterapia como en terapia de combinación con otros medicamentos mielosupresores. El siguiente programa se propone como una guía para el ajuste de la dosis:

<i>Nadir después de una dosis previa</i>		<i>Porcentaje de dosis previa a ser administrada</i>
<i>Leucocitos/ mm<sup>3</sup></i>	<i>Plaquetas/ mm<sup>3</sup></i>	
>4000	>100,000	100
3000 - 3999	75,000 - 99,999	100
2000 - 2999	25,000 - 74,999	70
<2000	<25,000	50

#### Tratamiento de acondicionamiento previo a TCHP

En pacientes con trastornos hematológicos malignos, antes del TCHP se suministra carmustina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en una dosis de 300-600 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis de carmustina si la filtración glomerular está disminuida

##### *Personas de edad avanzada*

En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe seleccionarse con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes o terapias con otros medicamentos. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer una disminución de la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y la función renal debe ser monitorizada.

En los pacientes de edad avanzada la incidencia de estomatitis (mucositis oral) es mayor cuando se administra una dosis alta de carmustina

#### Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La solución para perfusión lista para su uso debe ser administrado inmediatamente mediante perfusión intravenosa durante un período de una a dos horas protegida de la luz.

El tiempo de perfusión no debe ser menos de una hora, de lo contrario puede provocar ardor y dolor en la zona de la inyección. La zona de la inyección debe ser controlada durante la administración.

### **4.3. Contraindicaciones**

BiCNU no debe administrarse a personas que:

- han demostrado previa hipersensibilidad al principio activo (carmustina), o a otras nitrosoureas o a cualquiera de los excipientes
- sufren déficit de plaquetas circulantes, de leucocitos o de eritrocitos debido a una quimioterapia previa o a otras causas.
- alto grado de insuficiencia renal
- embarazo y lactancia ( ver sección 4.6)
- niños y adolescentes

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La carmustina debe ser utilizada únicamente por médicos con experiencia específica en el campo de la quimioterapia.

##### **Mielosupresión**

La depresión de la médula ósea retardada y acumulativa (especialmente trombocitopenia y leucopenia) que puede provocar hemorragias e infecciones graves en pacientes que ya están en riesgo es un efecto secundario tóxico frecuente y grave de la carmustina. Los parámetros hematológicos (leucocitos, granulocitos, hemoglobina, plaquetas) deben comprobarse antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse periódicamente durante el tratamiento hasta al menos 6 semanas después de la administración de una dosis (ver sección 4.2). Las dosis repetidas de Carmustina no deben administrarse con más frecuencia que cada 6 semanas.

La reacción adversa más común y limitante de la dosis es la mielosupresión reversible y de aparición tardía, que suele ocurrir después de 4 a 6 semanas y cuya gravedad depende de la dosis. El efecto mielosupresor de la carmustina es acumulativo.

El recuento de plaquetas más bajo se observa después de 4 a 5 semanas, y el recuento de leucocitos más bajo se observa de 5 a 6 semanas después del inicio del tratamiento. La trombocitopenia es generalmente más grave que la leucocitopenia, pero ambos efectos secundarios pueden limitar la dosis.

##### **Monitorización de las funciones de los órganos**

Además, las funciones hepática, renal y pulmonar deben evaluarse antes del tratamiento y controlarse periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.8).

##### **Administración intraarterial**

No se ha evaluado la tolerabilidad. Es de esperar un daño tisular severo en caso de accidente en la administración.

La aplicación directa de Carmustina en la arteria carótida debe considerarse experimental y se ha asociado con toxicidad ocular.

##### **Bicnu contiene Propilenglicol**

El propilenglicol de este medicamento puede tener los mismos efectos que el consumo de alcohol y aumentar la probabilidad de efectos secundarios.

Use este medicamento solo si se lo recomienda un médico. Su médico puede realizar controles adicionales mientras esté tomando este medicamento.

##### **Toxicidad pulmonar**

Se ha observado toxicidad pulmonar hasta en un 30% de los pacientes. La toxicidad pulmonar de inicio temprano (dentro de los 3 años de tratamiento) resultó en infiltrados pulmonares y / o fibrosis pulmonar, que en algunos casos fue fatal. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 22 meses y los 72 años.

Los factores de riesgo incluyeron el tabaquismo, las enfermedades respiratorias, las anomalías radiográficas existentes, la irradiación torácica secuencial o simultánea y la combinación con otros agentes que pueden causar lesión pulmonar. Es probable que la incidencia de reacciones adversas dependa de la dosis. Las dosis acumuladas de 1200-1500 mg / m<sup>2</sup> se han asociado con una mayor probabilidad de fibrosis pulmonar. La espirometría (FVC, DLCO) debe realizarse con regularidad durante el tratamiento. Los pacientes que tienen un valor de espirometría inicial de <70% de la capacidad vital espiratoria forzada esperada (FVC) o la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) están particularmente en riesgo.

Se han observado casos de fibrosis pulmonar de aparición muy tardía (hasta 17 años después del tratamiento) en pacientes que recibieron carmustina en la infancia o la adolescencia.

Un seguimiento a largo plazo de 17 pacientes que sobrevivieron a tumores cerebrales infantiles mostró que 8 de ellos murieron de fibrosis pulmonar. Dos de estas 8 muertes ocurrieron dentro de los primeros 3 años de tratamiento y 6 dentro de los 8-13 años de tratamiento. La edad media (en el momento del tratamiento) de los pacientes que fallecieron fue de 2,5 años (1-12 años) y la edad media de los supervivientes a largo plazo fue de 10 años (5-16 años). Todos los pacientes menores de 5 años en el momento del tratamiento murieron de fibrosis pulmonar. Ni la dosis de carmustina ni la administración adicional de vincristina o la irradiación espinal afectaron el desenlace fatal.

Se encontró fibrosis pulmonar en todos los supervivientes restantes disponibles para seguimiento. La relación riesgo-beneficio de la terapia con carmustina debe sopesarse cuidadosamente debido al alto riesgo de toxicidad pulmonar.

Se ha informado un mayor riesgo de toxicidad pulmonar con los regímenes de acondicionamiento y el SCT en mujeres. Hasta la fecha, este aumento del riesgo se ha descrito para el tratamiento en sí, incluido el régimen de acondicionamiento sin carmustina (p. Ej., TBI o busulfanciclofosfamida) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposida, citarabina y melfalán o CBV: ciclofosfamida, carmustina y etoposido ).

Se ha demostrado que la terapia con dosis altas de carmustina (especialmente a 600 mg / m<sup>2</sup>) antes del trasplante de células madre hematopoyéticas aumenta el riesgo de incidencia y gravedad de toxicidades pulmonares. Por lo tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidad pulmonar, se debe sopesar el uso de carmustina frente a los riesgos.

#### Toxicidad renal

Se han observado cambios renales con disminución del tamaño renal, azotemia progresiva e insuficiencia renal después de altas dosis acumuladas y después del tratamiento a largo plazo con carmustina y nitrosoureas relacionadas.

#### Toxicidad hepática

Puede producirse necrosis hepática tras la administración de dosis superiores a las recomendadas en las instrucciones de dosificación.

#### Terapia de dosis alta

La terapia con dosis altas de carmustina aumenta el riesgo y la gravedad de infecciones, toxicidad cardíaca, hepática, gastrointestinal y renal, así como trastornos del sistema nervioso y alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

#### Comorbilidades y mal estado de la enfermedad

Los pacientes con comorbilidades y un peor estado de la enfermedad tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada.

#### Toxicidad local

Pueden producirse reacciones en el lugar de administración durante la administración de Carmustina (ver sección 4.8). Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda una estrecha vigilancia del lugar de perfusión debido a la posible infiltración durante la administración. Actualmente no se conoce un método específico para manejar la extravasación.

El contacto accidental de la solución para perfusión reconstituida con la piel ha provocado quemaduras y pigmentación excesiva en las áreas afectadas.

Se ha informado de toxicidad local de tejidos blandos resultante de la extravasación de Bicnu La infiltración de Bicnu puede causar hinchazón, dolor, eritema, ardor y necrosis de la piel.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En combinación con:

- fenitoína – la reducción de la actividad de los medicamentos antiepilépticos debe tenerse en cuenta en el uso concomitante con medicamentos quimioterapéuticos
- cimetidina - el uso concomitante conduce a un efecto tóxico retrasado, importante, sospechado y aumentado de la carmustina (debido a la inhibición del metabolismo de carmustina)
- digoxina - el uso concomitante conduce a un efecto retrasado, moderado, sospechado y disminuido de la digoxina (debido a la disminución de la absorción de digoxina)
- melfalán - el uso concomitante conduce a un mayor riesgo de toxicidad pulmonar

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Normalmente BiCNU no debería ser administrado a pacientes embarazadas o madres lactantes. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con carmustina durante al menos 6 meses.

##### Embarazo

No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo y por lo tanto el beneficio y riesgo de toxicidad deben sopesarse cuidadosamente. BiCNU es embriotóxico en ratas y conejos, y teratogénico en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a las dosis humanas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas.

##### Lactancia

No se sabe si la carmustina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La lactancia materna no debe permitirse durante el tratamiento.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las consecuencias del medicamento en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, podría producir mareos, una reacción adversa notificada con este medicamento que puede afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

La tabla incluye las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas generalmente se incluyen si fueron notificadas en más de un 1% de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos pivotaes, y/o fueron determinadas como clínicamente importantes. Cuando estén disponibles ensayos controlados con placebo, los efectos adversos se incluyen si la incidencia es >5% en el grupo tratado.

Una dosis alta se define como >200 mg/m<sup>2</sup>

La tabla siguiente incluye las reacciones adversas de BiCNU divididas por grupos según la terminología MedDRA con una frecuencia de ocurrencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar una frecuencia con los datos disponibles):

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Los efectos adversos clínicamente importantes están marcados en <i>cursiva</i> .
Infecciones e infestaciones	no conocida	Infecciones oportunistas (con desenlace fatal).
Neoplasmas benignos, malignos, y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	frecuentes	Leucemias agudas, displasias de médula ósea; con uso a largo plazo.
	no conocida	Neoplasias malignas secundarias
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	frecuentes	Anemia.
	muy frecuentes	Mielosupresión; comienzo de 7-14 días, nadir de 21-35 días, recuperación de 42-56 días; acumulativo, relacionado con la dosis, tardío y a menudo bifásico.
Trastornos del sistema inmune	no conocida	Reacciones alérgicas.
Trastornos del metabolismo y nutrición	no conocida	Desórdenes electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	Ataxia, mareos, dolor de cabeza.
	frecuentes	Encefalopatía (terapias con dosis elevadas y dosis limitadas).
	no conocida	Dolor muscular, "status epilepticus", convulsiones, ataque de epilepsia.
Trastornos oculares	muy frecuentes	Toxicidades oculares, enrojecimiento conjuntival transitorio y visión borrosa, hemorragias en la retina.
	raras	Neuroretinitis
Trastornos cardíacos	muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del diluyente (terapias con dosis elevadas)
	no conocida	Taquicardia, dolor en pecho.
Trastornos vasculares	muy frecuentes	Flebitis.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	raras	Trastorno veno-oclusivo (terapia con altas dosis).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con terapia prolongada y dosis acumuladas > 1400 mg/m <sup>2</sup> ) Neumonitis (en dosis >450 mg/m <sup>2</sup> ).
	raras	Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	Potencial emético: >250 mg/m <sup>2</sup> alto; <250 mg/m <sup>2</sup> alto-moderado
	muy frecuentes	Náuseas y vómitos severos, empiezan en las 2-4 h de la administración y duran hasta 4-6 h.
	frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.
	no conocida	Sangrado del tracto gastrointestinal
	raras	Sangrado en el tracto gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	Hepatotoxicidad, reversible, tardía hasta 60 días después de la administración (terapias con dosis elevadas o dosis limitadas), manifestadas por: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirrubina, incremento reversible.</li> <li>- Fosfatasa alcalina, incremento reversible.</li> <li>- SGOT, incremento reversible.</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
	muy frecuentes	Dermatitis con el uso tópico mejora con concentración reducida del producto compuesto, hiperpigmentación, transitoria, con el contacto accidental con la piel.
	frecuentes	Alopecia, enrojecimiento (debido al contenido en alcohol del diluyente; incrementado con cada toma <1-2 h), reacción en la zona de la inyección.
Trastornos renales y urinarios	raras	Toxicidad renal (por acumulación de dosis <1,000 mg/m <sup>2</sup> ).
Trastornos del sistema reproductivo y del pecho	raras	Ginecomastia.
	no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy raras	Tromboflebitis

<sup>1</sup> La toxicidad pulmonar también se ha manifestado como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en la experiencia pos-comercialización.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### 4.9. Sobredosis

El principal síntoma de la intoxicación es la mielosupresión. Además, pueden producirse los siguientes efectos secundarios graves:

Necrosis hepática, neumonitis intersticial, encefalomielitis.

No hay disponible un antídoto específico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureas.

Código - ATC: L01AD01

Se ha demostrado que los alquilatos de BiCNU ADN y ARN también inhiben varias enzimas por carbamoylación de aminoácidos en las proteínas. Se cree que las actividades antineoplásicas y tóxicas de BiCNU pueden deberse a los metabolitos.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Distribución

Administrado por vía intravenosa, BiCNU se degrada rápidamente, sin ningún fármaco intacto detectable después de 15 minutos. Debido a la buena solubilidad en lípidos y la falta de ionización en el pH fisiológico, BiCNU está muy bien transferido a través de la barrera sangre-cerebro. Los niveles de radiactividad en el LCR son al menos un 50% mayores que los medidos simultáneamente en el plasma

La cinética de carmustina en los seres humanos se caracteriza por un modelo de dos cámaras. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, el nivel de plasma de carmustina cae en una forma bifásica. La media vida de  $\alpha$  cuenta de 1-4 minutos y las  $\beta$  de 18-69 minutos.

#### Metabolismo o Biotransformación

Se presume que los metabolitos de carmustina causan su actividad antineoplásica y tóxica.

#### Eliminación

Aproximadamente el 60-70% de la dosis total se excreta en la orina en 96 horas y alrededor del 10% en forma de CO<sub>2</sub> con la respiración. El destino del resto no está determinado.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La carmustina fue embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica en conejos a dosis equivalentes a las dosis humanas. La carmustina afectó la fertilidad de las ratas macho a dosis superiores a las dosis humanas. La carmustina, a niveles de dosis clínicamente relevantes, fue carcinogénica en ratas y ratones.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Polvo: Sin excipientes

Disolvente: Propilenglicol.

### 6.2. Incompatibilidades

#### Compatibilidad / Incompatibilidad con los contenedores recipientes

La solución intravenosa es inestable en envase de cloruro de polivinilo. La solución de carmustina se puede administrar solamente desde las botellas de vidrio o desde los recipientes de polipropileno.

El medicamento debe utilizarse en base a las instrucciones de la Sección 6.6, y no mezclarlo con otros medicamentos farmacéuticos.



### 6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años. El periodo de validez de 3 años es aplicable a ambos viales (polvo y solvente).  
Tras la reconstitución y dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenamiento utilizadas antes del uso son responsabilidad del usuario

Después de la reconstitución según las recomendaciones, la carmustina inyectable es estable durante 480 horas en refrigeración ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ) y 24 horas a temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) en el vial original de vidrio. Examine los viales reconstituidos para la formación de cristales antes de su uso. Si se observan cristales, se pueden volver a disolver calentando el vial a temperatura ambiente con agitación.

La solución madre reconstituida diluida adicionalmente hasta 500 ml con cloruro de sodio para inyección o el dextrosa al 5 % para inyección, en recipientes de vidrio o polipropileno, es física y químicamente estable durante 4 horas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  protegido de la luz. Estas soluciones también son estables hasta por 48 horas en refrigeración ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ), cuando están protegidas de la luz.

La solución debe protegerse de la luz hasta el final de la administración

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre  $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz..

Alternativamente, BiCNU puede transportarse utilizando hielo seco y conservarse en nevera a ( $2^{\circ}\text{C}$  a  $8^{\circ}\text{C}$ ). Siguiendo las condiciones de almacenamiento recomendadas es posible evitar la descomposición del vial sin abrir hasta la fecha de caducidad mencionada en el envase.

El producto congelado en seco no contiene conservantes y es adecuado para un sólo uso. Puede haber apariencias físicas de copos puntiagudos o de una masa rígida en el vial sin abrir, no obstante, sin ninguna descomposición de la carmustina. El almacenamiento de la carmustina a  $27^{\circ}\text{C}$  o mayor temperatura puede conducir a la licuefacción de la sustancia, ya que la carmustina tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente de  $30,5^{\circ}\text{C}$  a  $32,0^{\circ}\text{C}$ ).

Un indicio de la descomposición es la aparición de una película de aceite en la parte inferior del vial. Si esto ocurre, este medicamento no debe utilizarse más. Cuando usted no esté seguro de si el producto está enfriado adecuadamente, entonces debe inspeccionar inmediatamente todos y cada uno de los viales de la caja. Para la verificación, mantenga el vial a la luz brillante. La carmustina aparece con pequeñas cantidades de escamas secas o masa rígida seca.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo: vial tipo I de vidrio ámbar (30 ml) sellado con un tapón de goma de bromobutilo gris oscuro y un sellado de aluminio con una tapa de polipropileno.

Disolvente: Vial de vidrio tipo I (5 ml) sellados con un tapón de goma de bromobutilo gris con un sellado de aluminio con una tapa de polipropileno.

Envase conteniendo 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El almacenamiento de carmustina a  $27^{\circ}\text{C}$  o a una temperatura superior puede provocar la licuefacción de la sustancia, ya que la carmustina tiene un punto de fusión bajo (aprox.  $30,5^{\circ}\text{C}$  a  $32,0^{\circ}\text{C}$ ). Una indicación de la descomposición es la aparición de una película de aceite en el fondo del vial, visible cuando el vial se mantiene a la luz brillante. Este medicamento no debe usarse más. Puede haber apariencias físicas de

escamas afiladas en el vial sin abrir hasta una masa rígida, sin embargo, sin descomposición de la carmustina.

Reconstitución y dilución de cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión

Disuelva la carmustina (100 mg de polvo) con 3 ml del diluyente estéril suministrado (inyección de propilenglicol) hasta lograr una solución clara. Si es necesario, revuelva vigorosamente para obtener una solución clara.

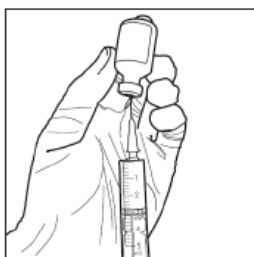
Utilice el vial de propilenglicol para la reconstitución solo después de alcanzar la temperatura ambiente y utilice la aguja de tamaño de poro más grande (aguja de calibre inferior a 22) para extraer el diluyente del vial.

A continuación se indican ñas instrucciones paso a paso para la reconstitución.

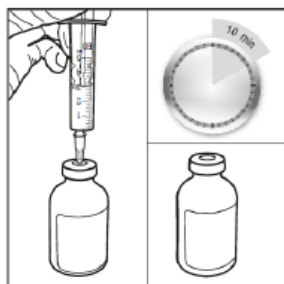
**Paso 1:** Extraiga los dos viales del envase y deje que alcancen la temperatura ambiente. (*Mínimo 10 minutos*).



**Paso 2:** De forma aséptica, *extraiga 3 ml de diluyente estéril* del vial de diluyente mediante una jeringa estéril. Asegúrese de extraer el volumen completo (3 ml) de diluyente estéril con la jeringa.



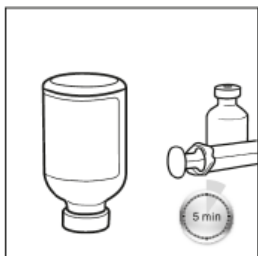
**Paso 3** Inyecte el diluyente estéril en el vial que contiene 100 mg de carmustina y *deje que el producto se humedezca durante 10 minutos como mínimo.*



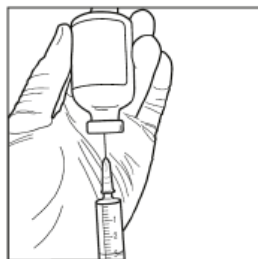
**Paso 4:** Agite el vial (realizando movimientos circulares) durante *al menos 60 segundos sin parar* para obtener una solución transparente.



**Paso 5:** *Mantenga el vial reconstituido en posición invertida durante 5 minutos.*



**Paso 6:** *De forma aséptica, extraiga la solución reconstituida (con el vial siempre en posición invertida) y prepare la solución para infusión tras su posterior dilución..*



Cada ml de la solución madre reconstituida contendrá 33,3 mg de carmustina.

La reconstitución, como se recomienda, da como resultado una solución amarillenta.

La solución reconstituida debe diluirse aún hasta 500 mL con cloruro de sodio al 0,9 % para inyección o dextrosa al 5 % para inyección. La solución resultante contiene una concentración final de 0,2 mg/ml de Carmustina que debe conservarse protegida de la luz.

Examine los viales reconstituidos para la formación de cristales antes de su uso. Si se observan cristales, se pueden volver a disolver calentando el vial a temperatura ambiente con agitación. Los viales reconstituidos deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

La solución lista para usar debe administrarse durante 1-2 horas, protegida de la luz. La administración debe finalizar dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución/dilución del medicamento.

La perfusión de carmustina en menos de una hora puede producir dolor intenso y quemazón en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

La administración de la perfusión se debe realizar utilizando un equipo de perfusión de PE sin PVC.

Deben observarse las directrices para la manipulación y eliminación seguras de los agentes antineoplásicos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.,  
U kabelovny 130,  
Prague 10 – Dolní Měcholupy,  
102 37 República Checa

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

80523

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Marzo 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2024