

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina Waymade 100 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de carmustina. Tras la reconstitución y dilución (ver sección 6.6), un ml de solución contiene 3,3 de carmustina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de disolvente contiene 3 ml de etanol anhidro (equivalente a 2,37 g).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Polvo: copos liofilizados de color amarillo pálido o masa solidificada.

Disolvente: líquido transparente incoloro.

El pH de las soluciones para perfusión listas para usar es de 4,0 a 6,8.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carmustina está indicado en las siguientes neoplasias malignas en monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos y/u otras medidas terapéuticas (radioterapia, cirugía):

- tumores cerebrales (glioblastoma, gliomas troncoencefálico, meduloblastoma, astrocitoma y ependimoma), metástasis cerebrales;
- tratamiento de segunda línea en linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin;
- como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (enfermedad de Hodgkin / linfoma no Hodgkin).
- Mieloma múltiple: en combinación con glucocorticoides como prednisona.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar solo por especialistas con experiencia en el campo de la quimioterapia y bajo supervisión médica adecuada.

Posología:

Dosis iniciales

La dosis recomendada de este medicamento en monoterapia en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200 mg/m² por vía intravenosa cada 6 semanas. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis o dividirse en perfusiones diarias, de 75 a 100 mg/m², en dos días consecutivos.

Cuando este medicamento se utiliza en combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que está agotada la reserva de médula ósea, las dosis se deben ajustar en función del perfil hematológico del paciente, tal como se muestra a continuación.

Vigilancia y dosis posteriores

No se debe administrar un nuevo ciclo de Carmustina Waymade hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000/mm³, leucocitos por encima de 4.000/mm³), y esto ocurre, en general, en seis semanas. Se debe controlar el recuento celular sanguíneo con frecuencia y no se deben administrar ciclos repetidos antes de seis semanas debido a la toxicidad hematológica retardada.

Las dosis posteriores a la dosis inicial se deben ajustar en función de la respuesta hematológica del paciente a la dosis previa, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos mielosupresores. Se sugiere el siguiente esquema como guía para el ajuste de la dosis:

<i>Nadir después de una dosis previa</i>		<i>Porcentaje de dosis previa a administrar</i>
<i>Leucocitos/mm³</i>	<i>Plaquetas/mm³</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%

En los casos en que el nadir de leucocitos y plaquetas después de la dosis inicial no se encuentre en la misma fila (p. ej., leucocitos > 4.000 y plaquetas < 25.000), se utilizará el valor correspondiente al porcentaje más bajo de la dosis previa (p. ej., si el valor de plaquetas es < 25.000, se debe administrar un máximo del 50 % de la dosis previa).

No hay límites para el periodo de aplicación del tratamiento con carmustina. En caso de que el tumor siga siendo incurable o de que aparezcan reacciones adversas graves o intolerables, se debe suspender el tratamiento con carmustina.

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/m² por vía intravenosa.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

Carmustina está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3)

Pacientes de edad avanzada:

En general, la dosis para un paciente de edad avanzada se debe seleccionar con precaución, comenzando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, y teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar la función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y se debe vigilar la filtración glomerular y reducir la dosis en función de esta.

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa tras su reconstitución y posterior dilución.

Reconstituyendo el polvo con el disolvente proporcionado, debe prepararse una solución añadiendo 27 ml adicionales de agua para preparaciones inyectables. La solución reconstituida es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta. La solución reconstituida debe diluirse adicionalmente con 500 ml

de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%).

La solución para perfusión lista para usar resultante se debe administrar de inmediato por goteo intravenoso, durante un periodo de una a dos horas, protegido de la luz. La duración de la perfusión no debe ser inferior a una hora; de lo contrario, produce escozor y dolor en la zona de inyección. Se debe controlar la zona de inyección durante la administración.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mielodepresión grave.
- Insuficiencia renal grave (terminal).
- Niños y adolescentes
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado toxicidad pulmonar caracterizada por infiltrados y/o fibrosis pulmonares con una frecuencia de hasta el 30 %. Esta puede aparecer en los 3 años siguientes al tratamiento y parece estar relacionada con la dosis, así dosis acumuladas de 1.200-1.500 mg/m² se asocian a una mayor probabilidad de fibrosis pulmonar. Los factores de riesgo son tabaquismo, presencia de una enfermedad respiratoria, anomalías radiológicas preexistentes, irradiación torácica secuencial o concomitante y asociación con otros fármacos que causen lesión pulmonar. Se deben realizar estudios de la función pulmonar y radiografías de tórax basales, además de pruebas de función pulmonar frecuentes durante el tratamiento. Los pacientes con una cifra basal inferior al 70 % del valor teórico de la capacidad vital forzada (CVF) o de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) tienen un riesgo especial.

Se ha notificado un aumento del riesgo de toxicidades pulmonares tras el tratamiento con regímenes de acondicionamiento y TCHP en mujeres. Hasta la fecha, este mayor riesgo se describe para el propio tratamiento, incluidos regímenes de acondicionamiento sin carmustina (p. ej. TBI o busulfano-ciclofosfamida) o con carmustina (BEAM: Carmustina, etopósido, citarabina y melfalán, o CBV: ciclofosfamida, carmustina y etopósido).

Se ha comprobado que la terapia con altas dosis de carmustina (especialmente con 600 mg/m²) previa al trasplante de células madre hematopoyéticas incrementa el riesgo de incidencia y la gravedad de las toxicidades pulmonares. Por tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidades pulmonares, debe sopesarse el uso de carmustina frente a los riesgos.

Tras una terapia con altas dosis de carmustina, se incrementa el riesgo y la gravedad de infecciones, toxicidad cardiaca, hepática, gastrointestinal y renal, trastornos del sistema nervioso y anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

Los pacientes con comorbilidades y un peor estado del trastorno tienen un riesgo más elevado de acontecimientos adversos. Esto se debe tener en cuenta, en particular, en pacientes de edad avanzada.

También se deben evaluar la función hepática y renal antes del tratamiento y vigilarse de manera periódica durante el mismo (ver sección 4.8).

Puede producirse enterocolitis neutropénica como acontecimiento adverso relacionado con la terapia en el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

La carmustina es carcinógena en ratas y ratones en dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos en función de la superficie corporal (ver sección 5.3).

La toxicidad de la médula ósea es una reacción adversa tóxica grave y frecuente de la carmustina. Se deben hacer controles frecuentes del hemograma completo durante al menos seis semanas después de cada dosis. En caso de disminución del número de plaquetas, leucocitos o eritrocitos circulantes debido a la quimioterapia previa o a otra causa, deberá ajustarse la dosis; ver la Tabla 1, sección 4.2. Durante el tratamiento se debe comprobar y controlar de manera periódica la función hepática, renal y pulmonar (ver sección 4.8).

No se deben administrar dosis repetidas de carmustina con una frecuencia superior a cada seis semanas. La toxicidad de carmustina en la médula ósea es acumulativa, por lo que se debe considerar ajustar la dosis en función de los recuentos sanguíneos nadir de dosis previas (ver sección 4.2).

La administración directa de carmustina en la arteria carótida se considera experimental y se ha asociado a toxicidad ocular.

Una dosis de 200 mg/m² de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg supone una exposición a 109,7 mg/kg de etanol que puede causar un aumento en la concentración de alcohol en sangre (CAS) de aprox. 18,3 mg/100 ml. En comparación, si un adulto bebe una copa de vino o 500 ml de cerveza, la CAS será posiblemente de unos 50 mg/100 ml. La administración conjunta con medicamentos que contienen p. ej. propilenglicol o etanol puede provocar una acumulación de etanol y causar efectos adversos. Dado que este medicamento habitualmente se administra de forma lentamente durante 6 horas, los efectos del alcohol pueden quedar reducidos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fenitoína y dexametasona

En combinación con quimioterápicos, cabe esperar una reducción de la actividad de medicamentos antiepilépticos.

Cimetidina

El uso concomitante con cimetidina provoca un efecto tóxico retardado, grave, sospechado y aumentado de carmustina (debido a la inhibición del metabolismo de la carmustina).

Digoxina

El uso concomitante con digoxina provoca un efecto retardado, moderado, sospechado y disminuido de la digoxina (debido a la disminución de la absorción de digoxina).

Melfalán

El uso concomitante con melfalán provoca un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta al menos seis meses tras finalizar el tratamiento.

Se indicará a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carmustina y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No se debe administrar carmustina a pacientes embarazadas. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo, por lo que se debe sopesar con cuidado el beneficio frente al riesgo de toxicidad. La carmustina es embriotóxica en ratas y conejos y teratógena en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a la dosis humana (ver sección 5.3). Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) carmustina, la paciente debe ser informada del riesgo posible para el feto.

Lactancia

Se desconoce si carmustina/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Carmustina Waymade está contraindicado durante la lactancia. La lactancia no debe iniciarse durante y hasta siete días después del tratamiento. (ver sección 4.3).

Fertilidad

La carmustina puede afectar a la fertilidad masculina. Se debe informar a los hombres del riesgo posible de infertilidad e indicarles que soliciten información sobre fertilidad/planificación familiar antes del tratamiento con carmustina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol presente en estos medicamentos pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En la tabla se incluyen las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento con este medicamento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas se incluyen en general si se notificaron en más del 1 % de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos decisivos y/o se determinó que eran clínicamente importantes. Cuando se dispone de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas se incluyen si su incidencia es superior a ≥ 5 % en el grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas de carmustina enumeradas según el sistema MedDRA de clasificación de órganos y la convención de frecuencia del presentadas en orden decreciente de gravedad:

- 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda, displasia de médula ósea-después del uso a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión
	Frecuentes	Anemia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Ataxia, mareo, cefalea.
	Frecuentes	Encefalopatía (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante).
	Frecuencia no conocida	Dolor muscular, estatus epiléptico, convulsiones, crisis tonico-clónica
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Toxicidad ocular, rubefacción conjuntival transitoria y visión borrosa por hemorragias retinianas.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento dosis-altas).
	Frecuencia no conocida	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Flebitis.
	Raras	Enfermedad venoclusiva (tratamiento dosis-altas).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con tratamiento prolongado y dosis acumuladas)* Neumonitis.
	Raras	Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Potencial emetógeno Náuseas y vómitos intensos
	Frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad reversible y retardada hasta 60 días después de la administración (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante), que se manifiesta por: - aumento reversible de la bilirrubina - aumento reversible de la fosfatasa alcalina - aumento reversible de la SGOT.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dermatitis con el uso tópico, que mejora al reducir la concentración del producto combinado, hiperpigmentación transitoria en caso de contacto accidental con la piel.
	Frecuentes	Alopecia, rubefacción (debido al contenido en alcohol del disolvente; aumenta con tiempos de administración < 1-2 h), reacción

		en la zona de inyección.
	Frecuencia no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
Trastornos renales y urinarios	Raras	Toxicidad renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Ginecomastia.
	Frecuencia no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia)

* Se ha notificado un aumento del riesgo de toxicidades pulmonares en el tratamiento con regímenes de acondicionamiento y TCPH en mujeres. Hasta la fecha, este mayor riesgo se describe para el propio tratamiento, incluidos regímenes de acondicionamiento sin carmustina (p. ej. TBI o busulfano-ciclofosfamida) o con carmustina (BEAM: carmustina, etopósido, citarabina y melfalán, o CBV: ciclofosfamida, carmustina y etopósido).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Mielosupresión

La mielosupresión es muy frecuente y comienza a los 7-14 días de la administración, observándose su recuperación a los 42-56 días de la administración. La mielosupresión está relacionada con la dosis y con la dosis acumulada, y a menudo es bifásica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Fibrosis pulmonar (con desenlace mortal), infiltración pulmonar.

Se ha observado toxicidad pulmonar hasta en el 30 % de los pacientes. En los casos en que la toxicidad pulmonar comenzó pronto (dentro de los 3 años de tratamiento), se produjeron infiltrados pulmonares y/o fibrosis pulmonar, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes tenían entre 22 meses y 72 años de edad. Los factores de riesgo son tabaquismo, enfermedades respiratorias, anomalías radiológicas existentes, radioterapia torácica secuencial o concomitante, así como la combinación con otros principios activos que pueden causar una lesión pulmonar. La incidencia de reacciones adversas está probablemente relacionada con la dosis; las dosis acumuladas de 1.200-1.500 mg/m² se han asociado a una mayor probabilidad de fibrosis pulmonar. Durante el tratamiento se deben realizar de manera regular pruebas de función pulmonar (FVC, DLCO). Los pacientes que presenten una cifra basal < 70 % del valor teórico de la capacidad vital forzada o de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en estas pruebas tienen un riesgo especial.

En pacientes que habían recibido carmustina en la infancia o la adolescencia se han descrito casos de fibrosis pulmonar de aparición muy tardía (hasta 17 años después del tratamiento).

La observación de seguimiento a largo plazo de 17 pacientes que sobrevivieron a tumores cerebrales en la infancia reveló que ocho de ellos sucumbieron a la fibrosis pulmonar. Dos de estas ocho muertes se produjeron en los tres primeros años de tratamiento y seis de ellas, entre 8 y 13 años después del tratamiento. La mediana de edad de los pacientes que fallecieron durante el tratamiento era de 2,5 años (1-12 años); la mediana de edad de los supervivientes a largo plazo durante el tratamiento era de 10 años (5-16 años). Todos los pacientes menores de 5 años en el momento del tratamiento fallecieron por fibrosis pulmonar; ni la dosis de carmustina ni una dosis adicional de vincristina o radioterapia medular influyeron en el desenlace mortal.

El resto de supervivientes disponibles para el seguimiento fueron diagnosticados de fibrosis pulmonar. El uso de carmustina en niños y adolescentes menores de 18 años está contraindicado, ver sección 4.3.

La toxicidad pulmonar también se manifestó en forma de neumonitis y neumopatía intersticial en la fase posterior a la comercialización. Se observa neumonitis con dosis $>450 \text{ mg/m}^2$ y neumopatía intersticial con el tratamiento prolongado y una dosis acumulada $>1.400 \text{ mg/m}^2$.

Potencial emetógeno

El potencial emetógeno es alto con dosis $>250 \text{ mg/m}^2$ y de alto a moderado con dosis $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. Las náuseas y los vómitos son intensos, comienzan a las 2-4 h de la administración y duran 4-6 h.

Toxicidad renal

La toxicidad renal es rara, pero se produce con dosis acumuladas $< 1.000 \text{ mg/m}^2$.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos 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.

4.9 Sobredosis

El síntoma principal de la intoxicación es la mielosupresión. Además, se pueden producir las siguientes reacciones adversas graves: necrosis hepática, neumonitis intersticial, encefalomiелitis. No se dispone de ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicina antineoplásica, agentes alquilantes, nitrosoureas, Código ATC: L01AD01

Mecanismo de acción

La carmustina es un antineoplásico inespecífico de la fase de ciclo celular de tipo nitrosourea, que ejerce citotoxicidad tumoral por múltiples mecanismos. Como alquilante, puede alquilar los sitios reactivos de las nucleoproteínas, por lo que interfiere en la síntesis de ADN y ARN y en la reparación del ADN. Es capaz de formar enlaces cruzados intercatenarios en el ADN, lo que impide la replicación y transcripción del ADN. Además, se sabe que la carmustina carbamoyla residuos de lisina en las proteínas, provocando una inactivación irreversible de enzimas incluida glutatión reductasa. La actividad carbamoylante de la carmustina se considera en general menos significativa que la actividad alquilante en su acción sobre los tumores, pero la carbamoylación puede servir para inhibir la reparación del ADN.

Efectos farmacodinámicos

La actividad antineoplásica y tóxica de la carmustina se puede deber a sus metabolitos. La carmustina y las nitrosoureas relacionadas son inestables en soluciones acuosas y se degradan de forma espontánea a productos intermedios reactivos capaces de alquilación y carbamoylación. Se cree que los productos intermedios alquilantes son responsables del efecto antitumoral de la carmustina. Sin embargo, la opinión está dividida en cuanto a la función de los productos intermedios carbamoylantes como mediadores de los efectos biológicos de las nitrosoureas. Por un lado, se ha notificado que su actividad carbamoylante contribuyó a las propiedades citotóxicas de sus fármacos originales mediante la inhibición de las enzimas de reparación del ADN. Por otro lado, se ha especulado con que las especies carbamoylantes pueden intervenir en algunos de los efectos tóxicos de la carmustina.

La carmustina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su naturaleza lipófila.

Población pediátrica

Carmustina Waymade no se debe utilizar en niños ni adolescentes debido al elevado riesgo de toxicidad pulmonar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La carmustina administrada por vía intravenosa se degrada rápidamente, sin que quede sustancia intacta detectable después de 15 minutos. Debido a la buena liposolubilidad y a la falta de ionización al pH fisiológico, la carmustina atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Las concentraciones de radiactividad en el líquido cefalorraquídeo son al menos un 50 % superiores que las medidas de forma simultánea en plasma. La cinética de la carmustina en humanos se caracteriza por seguir un modelo de dos cámaras. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, la concentración plasmática de carmustina desciende de forma bifásica. La semivida α es de 1-4 minutos y la semivida β es de 18-69 minutos.

Biotransformación

Se supone que los metabolitos de la carmustina son los causantes de 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 CO₂ con la respiración. El destino del resto no está determinado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La carmustina fue embriotóxica y teratógena en ratas y embriotóxica en conejos con dosis equivalentes a la dosis usada en humanos. La carmustina afectó a la fertilidad de las ratas macho con dosis superiores a la dosis usada en humanos. La carmustina, a niveles de dosis clínicamente relevantes, fue carcinógena en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

No contiene excipientes.

Disolvente

Etanol anhidro.

6.2 Incompatibilidades

Compatibilidad / incompatibilidad con contenedores

La solución intravenosa es inestable en envases de cloruro de polivinilo. La solución de carmustina puede administrarse únicamente de los frascos de vidrio o el recipiente de polipropileno. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir:

3 años.

Tras la reconstitución y dilución

Después de la reconstitución recomendada, Carmustina Waymade es estable durante 24 horas en la nevera (2°C - 8°C) en un recipiente de cristal y protegido de la luz.

La solución reconstituida diluida adicionalmente con 500 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o 500 ml de solución de dextrosa 50 mg/ml (5%) en un recipiente de cristal o polipropileno. Debe almacenarse a temperatura ambiente, protegida de la luz y usarse en 4 horas. Estas soluciones también son estables al ser refrigeradas durante 24 horas (2°C - 8°C) y 6 horas adicionales a temperatura ambiente y protegidas de la luz directa.

Desde un punto de vista microbiano, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad directa del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en la nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conserve los viales de polvo y el disolvente en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y posterior dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo:

Vial de cristal de color ámbar tipo I (30 ml) con tapón de goma de bromobutilo gris de 20 mm y sellado con un cierre hermético de apertura fácil, mate azul.

Disolvente:

Vial de cristal transparente tipo I (5 ml) con tapón de goma de clorobutilo gris de 13 mm y cerrado con un cierre hermético de apertura fácil, mate azul.

Un envase contiene un vial con 100 mg de polvo para concentrado para perfusión y un vial con 3 ml de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo de carmustina para concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes y no está diseñado como vial de múltiples dosis. La reconstitución y las diluciones posteriores se deben realizar en condiciones asépticas.

El producto seco congelado no contiene conservantes y es adecuado para un solo uso. El liofilizado puede aparecer como copos secos o una masa seca solidificada. La presencia de una película oleosa puede ser un indicio de la fusión del medicamento. Estos productos no son válidos para uso debido al riesgo de desviaciones de la temperatura a más de 30 °C. Este medicamento ya no se debe utilizar. Cuando existan dudas acerca de si el producto está correctamente refrigerado, se debe inspeccionar de inmediato cada uno de los viales de la caja. Para la verificación, sujetar el vial en una luz intensa.

Reconstitución y dilución para perfusión.

Disuelva los 100 mg de carmustina liofilizada en polvo con 3 ml del disolvente estéril anhidro de etanol refrigerado suministrado en la caja. La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua estéril para preparaciones inyectables. A continuación, añadir de manera estéril 27 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a la solución de alcohol. La solución madre de 30 ml se debe mezclar

bien. La reconstitución, tal y como se recomienda, da como resultado una solución transparente, con un color de incoloro a amarillento.

Examine los viales reconstituidos en busca de formación de cristales antes de usarlos. Si se observan cristales, se pueden volver a disolver calentando el vial a temperatura ambiente, agitándolos. Después de la reconstitución, Carmustina Waymade es estable durante 24 horas, en la nevera, (2°C - 8°C), almacenado en un recipiente de cristal y protegido de la luz directa.

La solución reconstituida debe diluirse aún más, o bien con 500 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con 500 ml de solución de dextrosa 50 mg/ml (5%). La solución reconstituida y diluida (es decir, la solución lista para usar) debe mezclarse durante al menos 10 segundos antes de administrarla. La solución lista para usar debe almacenarse a temperatura ambiente en un recipiente de cristal o polipropileno, protegida de la luz y usada en el periodo de 4 horas. Estas soluciones también son estables al ser refrigeradas durante 24 horas (2°C - 8°C) y 6 horas adicionales a temperatura ambiente y protegidas de la luz directa.

La solución reconstituida y diluida (es decir, la solución lista para usar) debe administrarse por vía intravenosa y por goteo intravenoso durante un período de una a dos horas. La administración de la perfusión debe realizarse con un equipo o recipientes de perfusión de PE sin PVC. Durante la administración del medicamento, el recipiente debe ser adecuado y únicamente de cristal o polipropileno. Asegúrese de que los contenedores de polipropileno usados no contengan PVC ni DEHP. La carmustina tiene un punto de fusión bajo (30,5°C – 32,0°C or 86,9°F – 89,6°F). La exposición de este medicamento a esta temperatura o superior hará que el medicamento se licue y aparezca como una película de aceite en los viales. Este es un signo de descomposición y los viales deben desecharse.

La infusión de carmustina realizada durante períodos de tiempo más cortos puede provocar dolor intenso y ardor en el sitio de la inyección. El área inyectada debe controlarse durante la administración (ver sección 4.2).

Se deberán seguir las normas para la correcta manipulación y eliminación de antineoplásicos.

Los medicamentos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88,
1101CM Amsterdam,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)