

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina Aurovitas 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. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 3,3 mg de carmustina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de disolvente contiene 3 ml de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Polvo: láminas o masa sólida de color amarillo pálido.

Disolvente: líquido transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carmustina está indicada como terapia paliativa en monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos aprobados para:

- Tumores cerebrales - glioblastoma, meduloblastoma, gliomas troncoencefálico, astrocitoma, ependimoma y tumores cerebrales metastásicos.
- Mieloma múltiple - en combinación con otros citostáticos y glucocorticoides como 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.
- Tumores malignos del tracto gastrointestinal: solo en caso de enfermedad avanzada, cuando han fracasado otros medicamentos contra el cáncer.
- Acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (HPCT) en enfermedades hematológicas malignas (linfoma Hodgkin/linfoma no Hodgkin).

4.2 Posología y forma de administración

Carmustina 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 carmustina 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 carmustina 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, según se muestra a continuación.

Vigilancia y dosis posteriores

No se debe administrar un nuevo ciclo de carmustina hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan recuperado 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 deben controlar los recuentos sanguíneos 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:

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:

Tabla 1

<i>Nadir después de la dosis previa</i>		<i>Porcentaje de la 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, carmustina se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos antes del TCHP, en una dosis de 300-600 mg/m² por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, la dosis para un paciente de edad avanzada se debe seleccionar con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, y las enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos.

Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una disminución de la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y se debe vigilar la filtración glomerular y reducir la dosis en función de ésta.

Población pediátrica

Carmustina está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3) debido al alto riesgo de toxicidad pulmonar (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Uso intravenoso tras su reconstitución y dilución.

La reconstitución con el disolvente estéril (es decir, etanol anhidro) proporcionado (vial de 3 ml) y la dilución con agua para preparaciones inyectables estéril (27 ml) da lugar a una solución reconstituida. Esta solución reconstituida se debe diluir posteriormente con 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5%. La solución para perfusión lista para usar resultante se debe administrar inmediatamente por goteo intravenoso durante un período de una a dos horas, protegida de la luz. La duración de la perfusión no debe ser inferior a una hora, de lo contrario, provoca ardor y dolor en zona de la inyección. Durante la administración se debe controlar el lugar de la inyección.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras nitrosoureas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave de la médula ósea o mielosupresión grave.
- Insuficiencia renal grave (terminal).
- Niños y adolescentes.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad pulmonar

Se ha notificado toxicidad pulmonar caracterizada por infiltrados y/o fibrosis pulmonares con una frecuencia de hasta el 30%. Ésta puede aparecer en los 3 años siguientes al tratamiento y parece estar relacionada con la dosis, asociándose dosis acumuladas de 1200-1500 mg/m² 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 HPCT en mujeres. Hasta la fecha, este mayor riesgo se describe para el propio tratamiento, incluidos los 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 demostrado que la terapia con dosis altas de carmustina (especialmente con 600 mg/m²) previa al trasplante de células madre hematopoyéticas aumenta el riesgo de incidencia y la gravedad de las toxicidades pulmonares. Por lo tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidades pulmonares, se debe sopesar el uso de carmustina frente a los riesgos.

Tratamiento con dosis altas

El tratamiento con dosis altas de carmustina aumenta el riesgo y la gravedad de infecciones, toxicidad cardíaca, hepática, gastrointestinal y renal, así como de enfermedades del sistema nervioso y anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

Comorbilidades y peor estado de la enfermedad

Los pacientes con comorbilidades y un peor estado de la enfermedad tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos. Esto es especialmente importante para los 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).

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).

Toxicidad de la médula ósea

La toxicidad de la médula ósea es una reacción adversa tóxica grave y frecuente de 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, se debe ajustar la dosis; ver la Tabla 1, sección 4.2. Además de esto, 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).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con carmustina y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

Administración parenteral

No se ha probado la compatibilidad intraarterial. En caso de administración intraarterial inadvertida, cabe esperar un daño tisular grave.

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

Durante la administración de carmustina se pueden producir reacciones en el lugar de administración (ver sección 4.8). Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda una estrecha vigilancia del lugar de perfusión para detectar posibles infiltraciones durante la administración. Actualmente, no se conoce un método especial para tratar la extravasación.

El contacto accidental de la solución de perfusión reconstituida con la piel ha producido quemaduras y pigmentación excesiva en las zonas afectadas.

Se ha notificado toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación de carmustina. La infiltración de carmustina puede causar hinchazón, dolor, eritema, ardor y necrosis cutánea.

Alcohol

Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Debe ser tenido en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos y puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Una dosis de 600 mg/m² de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg supone una exposición a 370 mg/kg de etanol que puede causar un aumento en la concentración de alcohol en sangre (CAS) de aproximadamente 61,7 mg/100 ml. Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre sería de, aproximadamente, 50 mg/100 ml. La administración concomitante de medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos. Como este medicamento se administra normalmente de forma lenta durante 6 horas, los efectos del alcohol pueden ser menores.

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 los medicamentos antiepilépticos.

Cimetidina

El uso concomitante da lugar a un efecto tóxico retardado, grave, sospechado y aumentado de carmustina (debido a la inhibición del metabolismo de carmustina) o a un aumento de la mielotoxicidad (p. ej., leucopenia y neutropenia).

Digoxina

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

Melfalán

El uso concomitante da lugar a un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar.

Cabe esperar la aparición de trombopenia y leucopenia cuando se combina con otros fármacos mielosupresores, p. ej., metotrexato, ciclofosfamida, procarbazona, clorometina (mostaza nitrogenada), fluorouracilo, vinblastina, actinomicina (dactinomicina), bleomicina, doxorubicina (adriamicina), o en pacientes cuya reserva de médula ósea está agotada debido a la propia enfermedad o a un tratamiento previo.

Existe la posibilidad de resistencia cruzada con otras sustancias alquilantes, p. ej., clorometina y ciclofosfamida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos adecuados 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. 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 carmustina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) carmustina, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial 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 está contraindicada durante la lactancia y hasta siete días después del tratamiento (ver sección 4.3).

Fertilidad

Carmustina puede afectar a la fertilidad masculina. Se debe informar a los hombres del posible riesgo 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

No se han realizado estudios sobre las consecuencias del medicamento en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol en estos medicamentos pueda afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La tabla incluye las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento farmacológico, 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 se incluyen en general si se notificaron en más del 1% de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos pivotaes 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 >5% en el grupo de tratamiento.

Una dosis alta se define como >200 mg/m².

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas de carmustina enumeradas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y convención de frecuencia, presentadas en orden decreciente de gravedad:

Muy frecuentes (≥1/10)

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)

Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
		Los efectos adversos clínicamente importantes están marcados en <i>cursiva</i> .
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Infecciones oportunistas (incluyendo desenlace mortal).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda, displasia de médula ósea - después del uso a largo plazo.
	Frecuencia no conocida	Neoplasias malignas secundarias.
Trastornos de la sangre y del	Frecuentes	Anemia.

sistema linfático	Muy frecuentes	<i>Mielosupresión.</i>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacción alérgica.
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 tónico-clónica (gran mal).
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Toxicidades oculares, rubefacción conjuntival transitoria y visión borrosa; hemorragias retinianas.
	Raras	Neurorretinitis.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento con dosis altas).
	Frecuencia no conocida	Taquicardia, dolor en el pecho.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Flebitis.
	Raras	Enfermedad veno-oclusiva (tratamiento con dosis altas).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	<i>Toxicidad pulmonar¹, fibrosis intersticial (con tratamiento prolongado y dosis acumulada* >1.400 mg/m²), neumonitis (en dosis >450 mg/m²).</i>
	Raras	<i>Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).</i>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	<i>Náuseas y vómitos intensos, potencial emetógeno >250 mg/m² medio-alto; empiezan en 2-4 h tras la administración y duran 4-6 h.</i>
	Frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.
	Raras	Hemorragia gastrointestinal.
	Frecuencia no conocida	Enterocolitis neutropénica.
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	Frecuencia no conocida	<i>Riesgo de extravasación: vesicante</i>
	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.
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal, azotemia, disminución del volumen renal.
	Raras	<i>Toxicidad renal</i>
Trastornos del aparato	Raras	Ginecomastia.

reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Sensación de ardor en el lugar de la inyección.
	Muy raras	Tromboflebitis.

¹ La toxicidad pulmonar también se ha manifestado como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en la experiencia poscomercialización.

* 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 las 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. La trombocitopenia es, por lo general, más pronunciada que la leucopenia, pero ambas son efectos adversos limitantes de la dosis. La anemia es común pero, por lo general, es menos pronunciada.

Trastornos oculares

La perfusión intravenosa rápida puede producir sangrado conjuntival en las 2 horas siguientes, con una duración aproximada de 4 horas.

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; 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 neumatía intersticial en la fase posterior a la comercialización. Se observa neumonitis con dosis $>450 \text{ mg/m}^2$ y neumatía 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 $<1.000 \text{ mg/m}^2$. Se han notificado cambios renales con disminución del volumen renal, azotemia progresiva e insuficiencia renal después de altas dosis acumulativas y tras el tratamiento a largo plazo con carmustina y nitrosoureas relacionadas. En ocasiones, también se observó insuficiencia renal después de dosis totales bajas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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.

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, encefalomielitis.

No se dispone de ningún antídoto específico. No se conocen sustancias mieloprotectoras. El trasplante de médula ósea podría ser una medida eficaz.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureas, código ATC: L01AD01

Mecanismo de acción

Carmustina (1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea) 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 carmustina carbamoyla residuos de lisina en las proteínas, provocando una inactivación irreversible de enzimas, incluyendo la glutatión reductasa. La

actividad carbamoilante de carmustina se considera, en general, menos significativa que la actividad alquilante en su acción sobre los tumores, pero la carbamoilación puede servir para inhibir la reparación del ADN.

Efectos farmacodinámicos

La actividad antineoplásica y tóxica de carmustina se puede deber a sus metabolitos. Carmustina y las nitrosoureas relacionadas son inestables en soluciones acuosas y se degradan de forma espontánea a productos intermedios reactivos capaces de alquilación y carbamoilación. Se cree que los productos intermedios alquilantes son responsables del efecto antitumoral de carmustina. Sin embargo, la opinión está dividida en cuanto a la función de los productos intermedios carbamoilantes como mediadores de los efectos biológicos de las nitrosoureas. Por un lado, se ha notificado que su actividad carbamoilante 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 carbamoilantes pueden intervenir en algunos de los efectos tóxicos de carmustina.

Carmustina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su naturaleza lipófila.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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, 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 carmustina en humanos se caracteriza por seguir un modelo de dos compartimentos. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, la concentración plasmática de carmustina desciende de forma bifásica. La semivida de la constante de velocidad α es de 1 a 4 minutos y la semivida de la constante de velocidad β es de 18 a 69 minutos.

Biotransformación

Se presume que los metabolitos de 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 20-30% restante es indeterminado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carmustina fue embriotóxica y teratógena en ratas y embriotóxica en conejos con dosis equivalentes a la dosis usada en humanos. Carmustina afectó a la fertilidad de las ratas macho con dosis ligeramente superiores a la dosis usada en humanos. Carmustina, a niveles de dosis clínicamente relevantes, fue carcinógena en ratas y ratones con un marcado aumento en la incidencia de tumores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

No contiene excipientes.

Disolvente:

Etanol anhidro.

6.2 Incompatibilidades

La solución para perfusión es inestable en envases de cloruro de polivinilo. La solución de carmustina se puede administrar únicamente en frascos de vidrio o en envases de polipropileno, utilizando un equipo de perfusión sin PVC.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución y dilución

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C.

La solución reconstituida y diluida posteriormente con 500 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o una solución inyectable de glucosa al 5%, en recipientes de vidrio o polipropileno, da lugar a una solución que es estable física y químicamente durante un período de 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Las soluciones diluidas del medicamento son físicamente compatibles y químicamente estables durante un período de 8 horas a temperatura ambiente (20-25°C) y hasta 24 horas en nevera (2-8°C) seguido de 6 horas conservadas a temperatura ambiente. (20-25°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C-8°C).

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 vidrio moldeado tipo I de color topacio de 30 ml con cuello de 20 mm, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo gris de 20 mm y sellado con cápsula de aluminio con disco de polipropileno.

Disolvente:

Vial tubular de vidrio tipo I transparente de 10 ml con cuello de 13 mm, cerrado con tapón de goma de clorobutilo gris de 13 mm y sellado con cápsula de aluminio con disco de polipropileno.

Tamaños de envase: 1, 5, 8 y 10 viales.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

El almacenamiento de carmustina a una temperatura igual o superior a 27°C puede provocar la licuefacción de la sustancia debido a que carmustina tiene un punto de fusión bajo (aprox. 30,5°C a 32,0°C). Una indicación de la descomposición es la aparición de una película de aceite en el fondo del vial, visible cuando se mantiene el vial bajo una luz intensa. Este medicamento ya no se debe utilizar. Puede tener una apariencia física de láminas afiladas o una masa sólida en el vial sin abrir, aunque sin descomposición de carmustina.

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

Disolver la carmustina (100 mg de polvo) con 3 ml del disolvente etanol refrigerado estéril suministrado en el acondicionamiento primario (vial de vidrio transparente). La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua para preparaciones inyectables estéril. A continuación, añadir de manera aséptica 27 ml de agua para preparaciones inyectables estéril a la solución de alcohol. La solución reconstituida de 30 ml se debe mezclar bien.

Cada ml de la solución reconstituida contendrá 3,3 mg de carmustina en etanol al 10% y tendrá un pH de 4,0 a 6,8.

La solución reconstituida de 30 ml se debe diluir inmediatamente con 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) o 500 ml de solución inyectable de glucosa al 5%.

La solución lista para usar se debe administrar durante 1-2 horas.

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

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

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