

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina Glenmark 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.
Cada vial de disolvente contiene 3,0 ml de etanol anhidro.

Tras la reconstitución y la dilución (ver sección 6.6), un ml de solución contiene 3,3 mg de carmustina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de disolvente contiene 3 ml de etanol anhidro (lo que equivale 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 o masa solidificada de color amarillo pálido.
Disolvente: líquido transparente, incoloro, móvil, volátil.

El pH y la osmolaridad de la solución para perfusión lista para usar son:
pH 4,0 a 5,0 y 385-397 mOsmol/l (si se diluye en una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml [5%]) y pH 4,0 a 6,8 y 370-378 mOsmol/l (si se diluye en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %]).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carmustina es efectiva 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 madre hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (enfermedad de 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, tal como 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 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:

Tabla 1

<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 finalizar el tratamiento con carmustina.

Tratamiento de acondicionamiento previo a TCHP

Carmustina se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en pacientes con neoplasias malignas hematológicas antes del THCP a una dosis intravenosa de 300 a 600 mg/m².

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

Por vía intravenosa tras su reconstitución y posterior dilución.

Al reconstituir el polvo con el disolvente proporcionado, se debe preparar una solución añadiendo 27 ml adicionales de agua para preparaciones inyectables. La reconstitución y dilución, siguiendo las recomendaciones, da lugar a una solución madre transparente de incolora a amarillo pálido. La solución madre se tiene que diluir además con 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), o de glucosa 50 mg/ml (5 %).

La resultante solución para perfusión lista para usar se debe administrar inmediatamente por gotero 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 para evitar quemazón y dolor en la zona de inyección. Se debe controlar la zona de inyección durante la administración.

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.
- 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 %. Ésta puede aparecer dentro de los 3 años de terapia 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 cardíaca, hepática, gastrointestinal y renal, trastornos del sistema nervioso y anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

Los pacientes con comorbilidades y peor estado de la enfermedad tienen un mayor riesgo de eventos

adversos. Esto debe considerarse especialmente 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 o 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.

Excipientes

Este medicamento contiene 2,37 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente de 3 ml.

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 aprox. 61,7 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 lenta 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 durante al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Se indicará a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carmustina y durante 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 carmustina 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 está contraindicada durante la lactancia 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 carmustina 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 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 superior a $\geq 5\%$ 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 ($< 1/10.000$), 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	muy frecuentes	Mielosupresión.

sistema linfático	frecuentes	Anemia.
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	Ataxia, mareo, cefalea.
	frecuentes	Encefalopatía (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante).
	no conocida	Dolor muscular, estatus epiléptico, convulsiones, crisis tónico-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).
	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.
	no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
Trastornos renales y urinarios	raras	Toxicidad renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	raras	Ginecomastia
	no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	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 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).

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 mg/m² y neumopatía intersticial con el tratamiento prolongado y una dosis acumulada >1.400 mg/m².

Potencial emetógeno

El potencial emetógeno es alto con dosis >250 mg/m² y de alto a moderado con dosis ≤ 250 mg/m². 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 mg/m².

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: <https://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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, 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 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 ($t_{1/2 \alpha}$) es de 1-4 minutos y la semivida β ($t_{1/2 \beta}$) 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 principalmente en la orina en 96 horas y alrededor del 10 % se elimina en forma de CO₂ al respirar. El destino del resto es indeterminado.

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

La solución intravenosa es inestable en envases de cloruro de polivinilo. Todos los plásticos que entren en contacto con la solución para perfusión de carmustina (p. ej., equipo de perfusión, etc.) deben ser de plástico de polipropileno, de lo contrario, se deben utilizar recipientes de vidrio.

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras la reconstitución y dilución

La solución debe ser administrada en las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del producto.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 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 tipo I ámbar de 30 ml cerrado con un tapón de goma de bromobutilo Igloo de color gris oscuro de 20 mm revestido con polímero fluorado (RFS) y sellado con una cápsula de aluminio de 20 mm de tipo flip off con disco de polipropileno amarillo.

Disolvente

Vial de vidrio tipo I tubular transparente de 5 ml cerrado con un tapón de goma de bromobutilo de color gris de 20 mm revestido con polímero fluorado (RFS) y sellado con una cápsula de aluminio de 20 mm con disco de polipropileno rojo.

El envase contiene 1 vial con 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión y 1 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 liofilizado no contiene conservantes y solo es apto para un único uso. El liofilizado puede tener el aspecto de un polvo fino, pero la manipulación puede hacer que parezca un liofilizado más pesado y grumoso en lugar de un liofilizado en polvo debido a la inestabilidad mecánica del aglomerado liofilizado. 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 del polvo para concentrado para solución para perfusión

Disuelva la carmustina (100 mg de polvo) con 3 ml del disolvente etanol refrigerado estéril suministrado en el acondicionamiento primario (vial de vidrio ámbar). La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua estéril para preparaciones inyectables.

A continuación, añadir de manera aséptica 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, siguiendo las recomendaciones, da lugar a una solución madre transparente de incolora a amarillo pálido.

Los 30 ml de solución madre tienen que ser inmediatamente diluidos añadiendo los 30 ml de solución madre o bien en 500 ml de solución inyectable de glucosa al 5% o bien en 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en un recipiente de vidrio o de polipropileno. La solución diluida de 530 ml (es decir, la solución lista para usar) se debe mezclar durante al menos 10 segundos antes de la administración. La solución lista para usar se debe administrar durante 1-2 horas y la administración debe finalizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución del producto.

La perfusión se debe administrar con un equipo de perfusión de PE sin PVC.

Durante la administración del medicamento, el recipiente debe ser de un vidrio o polipropileno adecuado. Además, la solución lista para usar necesita estar protegida de la luz (p. ej., envolviendo el recipiente de la solución lista para usar con papel aluminio) y se conservará, preferiblemente, a temperaturas inferiores a 20-22 °C, ya que la carmustina se degrada más rápidamente a temperaturas más altas.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89191

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

Diciembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023

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/>).