

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de carmustina. Después de la reconstitución y dilución (ver sección 6.6), 1 ml de solución contiene 3,3 mg de carmustina.

#### Excipiente con efecto conocido:

1 vial de disolvente para solución para perfusión 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: Granulado de color amarillo pálido o masa congelada.

Disolvente: solución transparente e incolora.

El pH y la osmolalidad de la solución para perfusión lista para usar de carmustina diluida con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% es 4,0~6,8 y 380 mOsm/kg respectivamente.

El pH y la osmolalidad de la solución para perfusión lista para usar de carmustina diluida con solución inyectable de glucosa al 5% es 4,0 ~ 6,8 y 360 mOsm/kg respectivamente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Carmustina Hikma está indicada como tratamiento adyuvante para operaciones quirúrgicas y radioterapia, o en monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos para las siguientes neoplasias malignas

- Tumores cerebrales: glioblastoma, gliomas troncoencefálicos, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma y metástasis cerebrales.
- Tratamiento de segunda línea en Linfoma no Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin
- Tumores del tracto gastrointestinal
- Melanoma maligno en combinación con otros medicamentos antineoplásicos.
- Como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (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. Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución antes de usar, ver sección 6.6.

### Posología

*Dosis iniciales:* La dosis recomendada de carmustina en monoterapia en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/mm<sup>3</sup>, leucocitos por encima de 4.000/mm<sup>3</sup>), y esto ocurre, en general, en seis semanas. Se debe controlar el recuento 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:

Nadir después de la dosis previa		Porcentaje de la dosis previa a administrar
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Plaquetas/mm <sup>3</sup>	
>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/m<sup>2</sup> 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, 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 teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una 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 ésta.

#### *Insuficiencia renal*

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

#### Forma de administración

Carmustina se administra por vía intravenosa tras reconstitución y posterior dilución.

Al reconstituir el polvo con el disolvente proporcionado, se debe preparar una solución añadiendo otros 27 ml de agua para preparaciones inyectables. Tras la reconstitución y dilución, según las recomendaciones, se obtiene una solución madre transparente, de incolora a amarilla clara que se tiene que diluir de nuevo con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%).

La solución para perfusión lista para usar resultante se debe administrar de inmediato 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 el lugar de 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.

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 en los 3 años siguientes al tratamiento y parece estar relacionada con la dosis, asociándose dosis acumuladas de 1200-1500 mg/m<sup>2</sup> 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 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  $600 \text{ mg/m}^2$ ) 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.

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).

Los pacientes con comorbilidades y un peor estado de la enfermedad tienen un mayor riesgo de reacciones adversas. 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).

La enterocolitis neutropénica puede ocurrir como reacción adversa relacionada con el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

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 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).

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

Una dosis de  $600 \text{ mg/m}^2$  de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg supone una exposición a  $370 \text{ mg/kg}$  de etanol que puede causar un aumento en la concentración de alcohol en sangre (CAS) de aproximadamente  $61,7 \text{ mg/100 ml}$ . 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,  $50 \text{ mg/100 ml}$ . 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).

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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben 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 con carmustina.

##### Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de carmustina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Carmustina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar del riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia

Como se desconoce si carmustina/metabolitos se excretan en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y hasta siete días después del tratamiento con carmustina.

##### Fertilidad

En experimentos con animales con dosis ligeramente superiores a la dosis terapéutica utilizada en humanos, la fertilidad de ratas macho se vio afectada (ver también sección 5.3). El uso prolongado de carmustina puede provocar azoospermia o anovulación, que a menudo es irreversible. El tratamiento de niños varones y adolescentes puede provocar trastornos de fertilidad en la edad adulta. Por lo tanto, se recomienda a los varones tratados con carmustina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y que busquen asesoramiento sobre la conservación del esperma antes de comenzar el tratamiento.

#### 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. 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 con este medicamento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Dado 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  $\geq 5\%$  en el grupo de tratamiento.

##### Listado tabulado 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 (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda, displasia de médula ósea - después del uso a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia.
	Muy frecuentes	Mielosupresión.
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.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento con dosis altas).
	Frecuencia no conocida	Taquicardia.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Flebitis.
	Raras	Enfermedad veno-oclusiva (tratamiento con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con tratamiento prolongado y dosis acumulada*, neumonitis
	Raras	Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Potencial emetógeno Náuseas y vómitos
	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	Frecuencia no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
	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	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 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.

##### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> y neumopatía intersticial con el tratamiento prolongado y una dosis acumulada >1.400 mg/m<sup>2</sup>.

#### Potencial emetógeno

El potencial emetógeno es alto con dosis >250 mg/m<sup>2</sup> y de alto a moderado con dosis ≤250 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

#### 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](http://www.notificaram.es).

## **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas de intoxicación

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: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureas  
Código ATC: L01AD01

#### Mecanismo de acción

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 carmustina carbamoila 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 radioactividad 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  $\alpha$  es de 1 a 4 minutos y la semivida de la constante de velocidad  $\beta$  es de 18 a 69 minutos.

#### Biotransformación

Se supone 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 CO<sub>2</sub> con la respiración. El destino del resto no está determinado.

### **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 superiores a la dosis usada en humanos. 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 para perfusión intravenosa es inestable en envases de cloruro de polivinilo. Todos los plásticos que entren en contacto con la solución para perfusión de carmustina (por ejemplo, equipo de perfusión, etc.) deben ser plásticos de polietileno sin PVC, de lo contrario se deben utilizar recipientes de vidrio.

El medicamento debe utilizarse de acuerdo con las instrucciones de la sección 6.6 y no debe confundirse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

Vial sin abrir: periodo de validez de 2 años si se almacena en condiciones adecuadas.

Tras la reconstitución y dilución: las solución para perfusión lista para usar deben prepararse y perfundirse en recipientes de vidrio o polipropileno protegidos de la luz y del calor hasta el final de la administración".

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar y transportar refrigerado (2°C-8°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo 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 ámbar de vidrio tipo I (30 ml) con de tapón de goma de bromobutilo gris de 20 mm y sellado con cápsula de aluminio con flip-off disco de polipropileno, sobresellado de plástico azul.

Disolvente:

Vial de vidrio transparente tipo I (7 ml).

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

## 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 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 polvo liofilizado para suspensión. La presencia de una película oleosa puede ser un indicio de la fusión del medicamento. "El almacenamiento de Carmustina Hikma a temperaturas superiores a 27 °C provocará la licuefacción de la sustancia, ya que la carmustina tiene un punto de fusión bajo. La película oleosa aparece en el fondo del vial como un signo de descomposición de la carmustina. Estos viales no deben utilizarse. No utilizar el producto si se ha licuado".

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

Disolver el vial de carmustina (100 mg de polvo) con 3 ml del disolvente, refrigerado estéril, etanol 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 reconstituida de 30 ml se debe mezclar bien. La reconstitución, siguiendo las recomendaciones, da como resultado una solución transparente, incolora o de color amarillo claro.

La solución reconstituida de 30 ml se debe diluir inmediatamente añadiendo los 30 ml de solución reconstituida en 500 ml de solución inyectable de glucosa al 5% o 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico (0,9%) en envases de vidrio. La solución diluida de 530 ml (es decir, la solución lista para usar) debe mezclarse durante al menos 10 segundos antes de la administración. La solución lista para usar debe administrarse durante 1-2 horas y la administración debe finalizar dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución del producto.

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

Durante la administración del medicamento, el recipiente debe ser de un vidrio adecuado. Además, la solución lista para usar debe protegerse 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 °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.

- Los fármacos citostáticos deben manipularse con especial cuidado. El contacto accidental debe evitarse a toda costa. Esto incluye tomar las precauciones adecuadas (como usar guantes) y lavarse las manos con agua y jabón después de manipular el producto".

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**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8 A-B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

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

89.362

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

Febrero 2024.

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

Noviembre 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/>).