

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de carmustina.

Tras la reconstitución y dilución (ver sección 6.6), un ml de solución contiene 3.3 mg de carmustina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ampolla 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: polvo o liofilizado de color blanco a casi blanco.

Disolvente: líquido transparente incoloro.

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

pH de 4,0 a 5,0 y 385-397 mOsm/l (si se diluye en una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml [5 %]) y

pH de 4,0 a 6,8 y 370-378 mOsm/l (si se diluye en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %]).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- tumores cerebrales (glioblastoma, gliomas troncoencefálico, meduloblastoma, astrocitoma y ependimoma), metástasis cerebrales;
- tratamiento de segunda línea en linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin;
- Tumores del tracto gastrointestinal,
- Melanoma maligno en combinación con otros fármacos antineoplásicos
- como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (enfermedad de Hodgkin / linfoma no Hodgkin).

4.2 Posología y forma de administración

Carmustina Obvius 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 Obvius 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 Obvius 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 Obvius 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 suspender el tratamiento con carmustina.

Tratamiento de acondicionamiento previo a TCHP

En pacientes con trastornos hematológicos malignos, antes del TCHP se suministra carmustina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en una dosis de 300-600 mg/m² por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

En general, la dosis para un paciente de edad avanzada se debe seleccionar con precaución, comenzando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor

frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, y teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar la función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y se debe vigilar la filtración glomerular y reducir la dosis en función de esta.

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Se ha comprobado que la terapia con altas dosis de carmustina (especialmente con 600 mg/m²) previa al trasplante de células madre hematopoyéticas incrementa el riesgo de incidencia y la

gravedad de las toxicidades pulmonares. Por tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidades pulmonares, debe sopesarse el uso de carmustina frente a los riesgos.

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

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

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

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

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

La toxicidad de la médula ósea es una reacción adversa tóxica grave y frecuente de la carmustina. Se deben hacer controles frecuentes del hemograma completo durante al menos seis semanas después de cada dosis. En caso de disminución del número de plaquetas, leucocitos o eritrocitos circulantes debido a la quimioterapia previa o a otra causa, deberá ajustarse la dosis; ver la Tabla 1, sección 4.2. Durante el tratamiento se debe comprobar y controlar de manera periódica la función hepática, renal y pulmonar (ver sección 4.8). No se deben administrar dosis repetidas de Carmustina Obvius 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 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 lentamente durante 6 horas, los efectos del alcohol pueden quedar reducidos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fenitoína y dexametasona

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

Cimetidina

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

Digoxina

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

Melfalán

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

Embarazo

No se debe administrar carmustina a pacientes embarazadas. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo, por lo que se debe sopesar con cuidado el beneficio frente al riesgo de toxicidad. La carmustina es embriotóxica en ratas y conejos y teratógena en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a la dosis humana (ver sección 5.3). Si se utiliza Carmustina Obvius durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) Carmustina Obvius, 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 Obvius 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 Obvius sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol presente en estos medicamentos pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En la tabla se incluyen las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento con este medicamento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas se incluyen en general si se notificaron en más del 1 % de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos decisivos y/o se determinó que eran clínicamente importantes. Cuando se dispone de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas se incluyen si su incidencia es superior a $\geq 5\%$ 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda, displasia de médula ósea- después del uso a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Mielosupresión
	Frecuentes	Anemia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Ataxia, mareo, cefalea.
	Frecuentes	Encefalopatía (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante).
	Frecuencia no conocida	Dolor muscular, estatus epiléptico, convulsiones, crisis tonico-clónica
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Toxicidad ocular, rubefacción conjuntival transitoria y visión borrosa por hemorragias retinianas.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento dosis-altas).
	Frecuencia no conocida	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Flebitis.
	Raras	Enfermedad venoclusiva (tratamiento dosis-altas).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con tratamiento prolongado y dosis acumuladas)* Neumonitis.
	Raras	Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Potencial emetógeno Náuseas y vómitos intensos
	Frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad reversible y retardada hasta 60 días después de la administración (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante), que se manifiesta por: <ul style="list-style-type: none"> - aumento reversible de la bilirrubina - aumento reversible de la fosfatasa alcalina - aumento reversible de la SGOT.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dermatitis con el uso tópico, que mejora al reducir la concentración del producto combinado, hiperpigmentación transitoria en caso de contacto accidental con la piel.
	Frecuentes	Alopecia, rubefacción (debido al contenido en alcohol del disolvente; aumenta con tiempos de administración < 1-2 h), reacción en la zona de inyección.
	Frecuencia no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
Trastornos renales y urinarios	Raras	Toxicidad renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Ginecomastia.
	Frecuencia no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia)

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Fibrosis pulmonar (con desenlace mortal), infiltración pulmonar

Se ha observado toxicidad pulmonar hasta en el 30 % de los pacientes. En los casos en que la toxicidad pulmonar comenzó pronto (dentro de los 3 años de tratamiento), se produjeron infiltrados pulmonares y/o fibrosis pulmonar, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes tenían entre 22 meses y 72 años de edad. Los factores de riesgo son tabaquismo, enfermedades respiratorias, anomalías radiológicas existentes, radioterapia torácica secuencial o concomitante, así como la combinación con otros principios activos que pueden causar una lesión pulmonar. La

incidencia de reacciones adversas está probablemente relacionada con la dosis; las dosis acumuladas de 1.200-1.500 mg/m² se han asociado a una mayor probabilidad de fibrosis pulmonar. Durante el tratamiento se deben realizar de manera regular pruebas de función pulmonar (FVC, DLCO). Los pacientes que presenten una cifra basal < 70 % del valor teórico de la capacidad vital forzada o de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en estas pruebas tienen un riesgo especial.

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

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

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

La toxicidad pulmonar también se manifestó en forma de neumonitis y neumopatía intersticial en la fase posterior a la comercialización. Se observa neumonitis con dosis >450 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 efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

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, nitrosoureas, Código ATC: L01AD01

Mecanismo de acción

La carmustina es un antineoplásico inespecífico de la fase de ciclo celular de tipo nitrosourea, que ejerce citotoxicidad tumoral por múltiples mecanismos. Como alquilante, puede alquilar los sitios reactivos de las nucleoproteínas, por lo que interfiere en la síntesis de ADN y ARN y en la reparación del ADN. Es capaz de formar enlaces cruzados intercatenarios en el ADN, lo que

impide la replicación y transcripción del ADN. Además, se sabe que la carmustina carbamoíla residuos de lisina en las proteínas, provocando una inactivación irreversible de enzimas incluida glutatión reductasa. La actividad carbamoilante de la 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 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 carbamoilación. 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 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 la carmustina.

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

Biotransformación

Se supone que los metabolitos de la carmustina son los causantes de su actividad antineoplásica y tóxica.

Eliminación

Aproximadamente, el 60-70 % de la dosis total se excreta en la orina en 96 horas y alrededor del 10 % en forma de CO₂ con la respiración. El destino del resto no está determinado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

No contiene excipientes.

Disolvente

Etanol anhidro

6.2 Incompatibilidades

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 polietileno sin PVC (por sus siglas en inglés); 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 Período de validez

Vial sin abrir:

3 años.

Tras la reconstitución y dilución

La solución se debe administrar en las tres horas siguientes a la reconstitución y dilución del producto. La solución se debe proteger 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).

Conservar el vial y la ampolla en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo

Vial marrón de vidrio hidrolítico de tipo I (50 ml) con tapón de goma de bromobutilo gris claro de 20 mm y sellado con una tapa flip-off de aluminio rojo oscuro.

Disolvente

Ampolla transparente de vidrio de tipo I (5 ml).

Un envase contiene un vial con 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión y una ampolla 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 polvo liofilizado para suspensión. 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 marrón). La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua estéril para preparaciones inyectables. A continuación, añadir de manera estéril 27 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a la solución de alcohol. La solución madre de 30 ml se debe mezclar bien. La reconstitución, siguiendo las recomendaciones, da lugar a una solución madre transparente, incolora o de color amarillo claro.

La solución madre de 30 ml se debe diluir inmediatamente añadiendo 30 ml de solución madre a 500 ml de glucosa 5% o a 500 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable en envases de vidrio. 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 adecuado. Además, la solución lista para usar se protegerá 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 Obvius en alrededor 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 medicamentos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1278/001

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

Fecha de la primera autorización: 19.07.2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
HUNGRÍA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina Obvius 100 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
EFG
carmustina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de carmustina.
Tras la reconstitución y dilución, un ml de solución contiene 3.3 de carmustina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Etanol. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

1 vial de polvo de 100 mg
1 ampolla de disolvente de 3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, después de la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: Manipular con precaución. Evitar el contacto con la piel del concentrado para solución para perfusión. Puede causar defectos de nacimiento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución/dilución: ver en el prospecto el periodo de validez del medicamento reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Se deben seguir las normas para la correcta eliminación de antineoplásicos.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1278/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustine Obvius 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
carmustina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de
carmustina.
Tras la reconstitución y dilución, un ml de solución contiene 3.3 mg de carmustina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
100 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, tras la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: Manipular con precaución. Evitar el contacto con la piel del concentrado para
solución para perfusión. Puede causar defectos de nacimiento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1278/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO

AMPOLLA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Carmustina Obvius
etanol anhidro
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para disolver

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Carmustina Obvius 100 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión EFG carmustina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Carmustina Obvius y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Carmustina Obvius
3. Cómo usar Carmustina Obvius
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Carmustina Obvius
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Carmustina Obvius y para qué se utiliza

Carmustina Obvius es un medicamento que contiene carmustina. La carmustina pertenece a un grupo de medicamentos anticancerosos, conocidos como nitrosoureas, que actúan retrasando el crecimiento de las células cancerosas.

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

- Tumores cerebrales (glioblastoma, gliomas tronco-encefálicos, meduloblastoma, astrocitoma y ependimoma), metástasis cerebrales
- Tratamiento de segunda línea en linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin
- Tumores del tracto gastrointestinal o del tracto digestivo
- Melanoma maligno (cáncer de piel)
- Como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en trastornos hematológicos malignos (enfermedad de Hodgkin / linfoma no Hodgkin).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Carmustina Obvius

No use Carmustina Obvius:

- si es alérgico a la carmustina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre una supresión de la formación de células sanguíneas en la médula ósea y, por tanto, tiene un número reducido de plaquetas, glóbulos blancos (leucocitos) o glóbulos rojos (eritrocitos), ya sea como resultado de la quimioterapia o por otras causas;
- si padece insuficiencia renal grave;
- en niños y adolescentes;
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Carmustina Obvius.

El principal efecto adverso de este medicamento es la supresión retardada de la médula ósea, que se puede manifestar por cansancio, hemorragia de la piel y las mucosas, infecciones y fiebre como consecuencia de las alteraciones en la sangre. Por lo tanto, su médico controlará sus recuentos sanguíneos todas las semanas durante al menos 6 semanas después de cada dosis. Siguiendo la posología recomendada, los ciclos de Carmustina Obvius no se administrarán con una frecuencia superior a cada 6 semanas. La posología se confirmará con el recuento sanguíneo.

Antes del tratamiento, se evaluará la función hepática, pulmonar y renal y se controlará de forma periódica durante el tratamiento.

Dado que el uso de Carmustina Obvius puede provocar una lesión pulmonar, se realizará una radiografía de la región torácica y pruebas de función pulmonar antes de iniciar el tratamiento (ver, también, la sección «Posibles efectos adversos»).

El tratamiento con altas dosis de Carmustine Obvius (hasta 600 mg/m²) solo se realiza en combinación con el posterior trasplante de células madre. Estas dosis altas pueden incrementar la frecuencia o la gravedad de toxicidades pulmonares, renales, hepáticas, cardíacas y gastrointestinales así como de infecciones y alteraciones en el equilibrio electrolítico (bajos niveles en sangre de potasio, magnesio y fosfato).

Puede producirse dolor estomacal (enterocolitis neutropénica) como acontecimiento adverso relacionado con la terapia tras el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

Su médico le informará de la posibilidad de que se produzca una lesión pulmonar y reacciones alérgicas y sus síntomas. Si aparecen estos síntomas, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente (ver sección 4).

Niños y adolescentes

Carmustina Obvius no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Carmustina Obvius

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta.

- Fenitoína, utilizada en la epilepsia.
- Dexametasona, utilizada como antiinflamatorio e inmunosupresor.
- Cimetidina, utilizada para problemas de estómago como la indigestión.
- Digoxina, utilizada si tiene un ritmo cardíaco anormal.
- Melfalán, un medicamento contra el cáncer.

Carmustina Obvius con alcohol

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo y fertilidad

Carmustina Obvius no se debe utilizar durante el embarazo porque puede perjudicar al feto. Por lo tanto, este medicamento no se debe administrar normalmente a mujeres embarazadas. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser consciente del posible riesgo para el feto. Se indica a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con este medicamento y hasta al menos seis meses después de finalizar el tratamiento.

Los pacientes masculinos deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Carmustina Obvius y hasta al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento para evitar que sus parejas se queden embarazadas.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento y hasta 7 días después del tratamiento. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Carmustina Obvius sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe consultar a su médico antes de conducir o utilizar herramientas o máquinas, ya que la cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Carmustina Obvius contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 2,4 g de alcohol (etanol) por vial, que equivale a 25,92 g por dosis máxima (10 % de volumen). La cantidad en la dosis máxima (600 mg/m² en un paciente de 70 kg) de este medicamento equivale a 648 ml de cerveza o 259 ml de vino.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria, debido a que puede afectar a su capacidad de juicio y a su velocidad de reacción.

Si tiene epilepsia o problemas hepáticos, consulte a su médico o su farmacéutico antes de tomar este medicamento.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Consulte a su médico o su farmacéutico si está tomando otros medicamentos.

Si está embarazada, consulte a su médico o su farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Si tiene adicción al alcohol, consulte a su médico o su farmacéutico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Carmustina Obvius

Carmustina Obvius siempre se la administrará un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Adultos

La posología depende de la enfermedad, del tamaño corporal y de la respuesta al tratamiento. Se suele administrar al menos cada 6 semanas. La dosis recomendada de Carmustina Obvius 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 única dosis o dividida en perfusiones diarias, de 75 a 100 mg/m², en dos días consecutivos. La posología también dependerá de si Carmustina Obvius se administra con otros medicamentos contra el cáncer.

Las dosis se ajustarán en función de su respuesta al tratamiento.

La dosis recomendada de Carmustina Obvius suministrada en combinación con otros agentes quimioterapéuticos antes de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de 300-600 mg/m² por vía intravenosa.

Se vigilarán los recuentos sanguíneos con frecuencia para evitar la toxicidad en la médula ósea y se ajustará la dosis en caso necesario.

Vía de administración

Tras su reconstitución y dilución, Carmustina Obvius se administra en vena mediante goteo (intravenoso), protegido de la luz, durante un periodo de una a dos horas. La duración de la perfusión no debe ser inferior a una hora para evitar que aparezcan quemazón y dolor en la zona de inyección. Se controlará la zona de inyección durante la administración.

La duración del tratamiento será determinada por el médico y podrá variar en cada paciente.

Si usa más Carmustina Obvius de la que debe

Dado que serán el médico o el enfermero quienes le administrarán este medicamento, es improbable que reciba una dosis incorrecta. Informe a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre la cantidad de medicamento que ha recibido.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Sibilancias repentinas, dificultad para respirar, hinchazón de los párpados, la cara o los labios, erupción o picor (en especial si afecta a todo el cuerpo) y sensación de que se va a desmayar. Pueden ser signos de una reacción alérgica grave.

Carmustina Obvius puede causar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Mielosupresión tardía (disminución de las células sanguíneas en la médula ósea) que pueden aumentar la posibilidad de infecciones si disminuyen los glóbulos blancos
- Ataxia (falta de coordinación voluntaria de los movimientos musculares)
- Mareos
- Cefaleas
- Enrojecimiento transitorio de los ojos, visión borrosa debido a una hemorragia de la retina
- Hipotensión (descenso de la presión arterial)
- Flebitis (inflamación de las venas) asociada a dolor, hinchazón, enrojecimiento, sensibilidad
- Trastornos respiratorios (relacionados con los pulmones) con problemas respiratorios. Este medicamento puede causar una lesión pulmonar grave (posiblemente mortal). La lesión pulmonar puede aparecer años después del tratamiento. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, tos persistente, dolor de pecho, debilidad/cansancio persistentes
- Náuseas y vómitos intensos
- Cuando se utiliza en la piel, inflamación de la piel (dermatitis)
- El contacto accidental con la piel puede causar hiperpigmentación (oscurecimiento de una zona de la piel o las uñas) transitoria

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Leucemias agudas y displasias de la médula ósea (desarrollo anormal de la médula ósea) después del uso prolongado. Algunos de los síntomas son hemorragia de las encías, dolor en los huesos, fiebre, infecciones frecuentes, sangrado de la nariz frecuente o grave, bultos provocados por la hinchazón de los ganglios linfáticos en y alrededor del cuello, axilas, abdomen o las ingles, palidez, dificultad para respirar, debilidad, fatiga o disminución general de la energía.

- Anemia (disminución de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre)
- Encefalopatía (trastorno cerebral). Puede incluir síntomas de debilidad muscular en una zona, disminución de las facultades para tomar decisiones o concentración, contracciones involuntarias, temblores, dificultad para hablar o tragar, convulsiones;
- Anorexia
- Estreñimiento
- Diarrea
- Inflamación de la boca y de los labios
- Toxicidad hepática reversible con el tratamiento en dosis altas. Esto puede provocar un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina (detectado mediante análisis de sangre)
- Alopecia (caída del cabello)
- Rubefacción de la piel
- Reacciones en la zona de inyección

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- Enfermedad venoclusiva (obstrucción progresiva de las venas) en la que se bloquean vena muy pequeña (microscópicas) en el hígado. Puede incluir síntomas de: acumulación de líquidos en el abdomen, aumento del tamaño del bazo, sangrado grave del esófago, coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos.
- Problemas respiratorios causados por fibrosis intersticial (con dosis más bajas)
- Problemas renales
- Ginecomastia (crecimiento de las mamas en varones)

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

- Dolor muscular
- Convulsiones (crisis), incluido el estatus epiléptico
- Lesión tisular debida a fugas en la zona de inyección
- Infertilidad
- Se ha demostrado que la carmustina afecta de forma negativa al desarrollo del feto.
- Anomalías electrolíticas (y alteraciones del equilibrio electrolítico (bajos niveles en sangre de potasio, magnesio y fosfato))

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Carmustina Obvius

Este medicamento será conservado por su médico o profesional sanitario.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

Conservar el vial y la ampolla en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Tras la reconstitución y dilución

Tras la reconstitución Carmustina Obvius es estable durante 3 horas, cuando se conserva en un recipiente de vidrio y protegida de la luz.

La solución se debe administrar en las tres horas siguientes a la reconstitución y dilución del producto. La solución debe permanecer protegida de la luz hasta el final de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Carmustina Obvius

- El principio activo es carmustina.
Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de carmustina.
Tras la reconstitución y dilución, un ml de solución contiene 3.3 mg de carmustina.
- Excipientes:
 - Polvo: no contiene excipientes.
 - Disolvente: etanol anhidro.

Aspecto del producto y contenido del envase

Carmustina Obvius es un polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

El polvo es un polvo blanco o casi blanco suministrado en un vial marrón de vidrio.
El disolvente es un líquido transparente incoloro suministrado en una ampolla transparente de vidrio.

Un envase de Carmustina Obvius contiene un vial con 100 mg de polvo y una ampolla con 3 ml de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
Hungría

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien, Hrvatska,
Italia, Κύπρος,
Luxembourg/Luxemburg,
Magyarország, Malta, România,
Slovenija, Slovenská republika**
Obvius Investment B.V.
The Netherlands

Nederland
BModesto B.V.
Minervaweg 2
NL-8239 DL
Lelystad
Tel: + 31 (0) 320216387
info@bmodesto.com

**България, Česká republika, Eesti,
Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija**
Nexcape Pharmaceuticals B.V.
Martinfield Business Centre, 15
Martinfield, Welwyn Garden City AL7
1HG
United Kingdom
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070
operations@nexcapepharma.com

**Danmark, Sverige, Norge,
Suomi/Finland, Island**
Oresund
Sundvaenget 10
2900 Hellerup
Denmark
Tlf: + 45 (0)40763916
info@oresundpharma.com

Deutschland
medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH,
Theaterstrasse 6
D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

España
Laboratorios Gebro Pharma S. A.
Avenida Tibidabo, 29
E-08022 Barcelona
Tel: + 34 (0)932058686
laboratorios@gebro.es

France
medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
F-69007 Lyon
Tél: + 33 (0)437661470
contact@medac.fr

Österreich
AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A-1040 Wien
Tel: + 43 (0)13360141
office@ageapharma.com

Polska
Medac GmbH Sp. z o.o.
Oddzial w Polsce
ul. Postepu 21 B
PL-02-676 Warszawa
Tel.: + 48 (0)224300030
contact@medac.pl

Portugal
medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C
P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

United Kingdom
medac Pharma LLP
Scion House
Stirling University Innovation Park
Stirling FK9 4NF - UK
Tel: + 44 (0) 1786458086
info@medacpharma.co.uk

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Esta información es una breve descripción de la preparación y/o manipulación, las incompatibilidades, la posología del medicamento, la sobredosis o medidas de vigilancia y exploraciones complementarias de laboratorio basadas en la ficha técnica actual.

El polvo de Carmustina Obvius 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.

Siguiendo las condiciones de conservación recomendadas, es posible evitar la descomposición del vial sin abrir hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

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. 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 los 100 mg de carmustina polvo para concentrado para solución para perfusión con 3 ml del disolvente etanol refrigerado estéril suministrado en el acondicionamiento primario (vial de vidrio marrón). La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua estéril para preparaciones inyectables. A continuación, añada de manera estéril 27 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a la solución de alcohol. La solución madre de 30 ml se debe mezclar bien. La reconstitución, siguiendo las recomendaciones, da lugar a una solución madre transparente, incolora o de color amarillo claro.

La solución madre de 30 ml se debe diluir inmediatamente añadiendo 30 ml de solución madre a 500 ml de solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) o a 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en envases de vidrio. 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.

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

pH de 4,0 a 5,0 y 385-397 mOsm/l (si se diluye en glucosa 50 mg/ml [5 %] una solución inyectable) y

pH de 4,0 a 6,8 y 370-378 mOsm/l (si se diluye en cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %] una solución inyectable).

Forma de administración

La solución reconstituida y diluida (es decir, la solución lista para usar) se debe administrar por vía intravenosa mediante goteo intravenoso durante un periodo de una a dos horas; la administración debe finalizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución/dilución del medicamento. 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 adecuado. Además, las soluciones listas para usarse deben protegerse de la luz (p. ej., envolviendo el recipiente de la solución lista para usar con papel aluminio) y conservarse preferiblemente a temperaturas inferiores a 20-22 °C, ya que la carmustina se degrada más rápidamente a temperaturas más altas.

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

La perfusión de Carmustina Obvius durante periodos más cortos puede producir dolor intenso y quemazón en el lugar de inyección. Se debe controlar la zona de inyección durante la administración.

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

Posología e exploraciones complementarias de laboratorio

Dosis iniciales

La dosis recomendada de Carmustina Obvius 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 Obvius 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 Obvius 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:

<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, antes del TCHP se suministra carmustina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en una dosis de 300-600 mg/m² por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Carmustina no se debe utilizar en niños menores de 18 años por motivos de seguridad.

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 esta.

Insuficiencia renal

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

Compatibilidad/incompatibilidad con los recipientes

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 polietileno sin PVC; de lo contrario, se deben utilizar recipientes de vidrio.