1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina medac 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 casi blanco a amarillo claro.

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 adultos 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 medicamentos 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 medac 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 medac en monoterapia en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200 mg/m^2 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^2, en dos días consecutivos.

Cuando Carmustina medac 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 medac hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100 000/mm^3, leucocitos por encima de 4 000/mm^3), 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:

Nadir después de una dosis previa		*Porcentaje de dosis previa a administrar*
Leucocitos/mm^3	*Plaquetas/mm^3*	
> 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/m^2 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 medac si la filtración glomerular está disminuida.

Forma de administración
Carmustina medac 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/m^2 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/m^2) previa al trasplante de células madre hematopoyéticas incrementa el riesgo de incidencia y la gravedad de las toxicidades pulmonares. Por tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidades pulmonares, debe sopesarse el uso de carmustina frente a los riesgos.

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

Los pacientes con comorbilidades y un peor estado del trastorno tienen un riesgo más elevado de reacciones adversas. 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 reacción adversa relacionada 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 medac 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/m^2 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 medac durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) Carmustina medac, 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 medac 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 medac sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol presente en estos medicamentos pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10.000) 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**
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Infecciones oportunistas (incluidos casos mortales)

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

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad reversible y retardada hasta 60 días después de la administración (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante), que se manifiesta por: - aumento reversible de la bilirrubina - aumento reversible de la fosfatasa alcalina - aumento reversible de la SGOT.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dermatitis con el uso tópico, que mejora al reducir la concentración del producto combinado, hiperpigmentación transitoria en caso de contacto accidental con la piel.
	Frecuentes	Alopecia, rubefacción (debido al contenido en alcohol del disolvente; aumenta con tiempos de administración < 1-2 h), reacción en la zona de inyección.
	Frecuencia no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
Trastornos renales y urinarios	Raras	Toxicidad renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Ginecomastia.
	Frecuencia no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia)

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Fibrosis pulmonar (con desenlace mortal), infiltración pulmonar

Se ha observado toxicidad pulmonar hasta en el 30 % de los pacientes. En los casos en que la toxicidad pulmonar comenzó pronto (dentro de los 3 años de tratamiento), se produjeron infiltrados pulmonares y/o fibrosis pulmonar, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes tenían entre 22 meses y 72 años de edad. Los factores de riesgo son tabaquismo, enfermedades respiratorias, anomalías

radiológicas existentes, radioterapia torácica secuencial o concomitante, así como la combinación con otros principios activos que pueden causar una lesión pulmonar. La incidencia de reacciones adversas está probablemente relacionada con la dosis; las dosis acumuladas de 1 200-1 500 mg/m^2 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^2 y neumopatía intersticial con el tratamiento prolongado y una dosis acumulada > 1 400 mg/m^2.

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

Toxicidad renal
La toxicidad renal es rara, pero se produce con dosis acumuladas < 1 000 mg/m^2.

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 de www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, 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 medicamentos 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 medac 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 CO_2 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 el vial de 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 medac 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania
Teléfono: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
e-mail: contact@medac.de

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/julio/2018
Fecha de la última renovación: 05/mayo/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2024

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