

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carmustina Accordpharma 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Carmustina Accordpharma 300 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carmustina Accordpharma 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de carmustina.

Carmustina Accordpharma 300 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 300 mg de carmustina.

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Carmustina Accordpharma 50 mg: Cada vial de disolvente contiene 3 ml de etanol anhidro (lo que equivale a 2,37 g).

Carmustina Accordpharma 300 mg: Cada vial de disolvente contiene 9 ml de etanol anhidro (lo que equivale a 7,11 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 copos liofilizados de color amarillo pálido.

Disolvente: solución transparente, incolora.

El pH y la osmolaridad de la solución para perfusión diluida lista para usar son:

pH: de 3,2 a 7,0 (si se diluye en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o en una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %)).

Osmolaridad: de 340 a 400 mOsmol/l (si se diluye en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o en una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %)).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carmustina está indicada 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

La carmustina sólo debe administrarse por especialistas con experiencia en el campo de la quimioterapia y bajo supervisión médica adecuada.

Posología

Dosis iniciales

La dosis recomendada de carmustina en monoterapia en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200 mg/m² por vía intravenosa cada 6 semanas.

Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis o dividirse en perfusiones diarias, de 75 a 100 mg/m², en dos días consecutivos.

Cuando carmustina se utiliza en combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que está agotada la reserva de médula ósea, las dosis se deben ajustar en función del perfil hematológico del paciente, tal como se muestra a continuación.

Vigilancia y dosis posteriores

No se debe administrar un nuevo ciclo de carmustina hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000/mm³, leucocitos por encima de 4.000/mm³), y esto ocurre, en general, en seis semanas. Se debe controlar el recuento celular sanguíneo con frecuencia y no se deben administrar ciclos repetidos antes de seis semanas debido a la toxicidad hematológica retardada.

Las dosis posteriores a la dosis inicial se deben ajustar en función de la respuesta hematológica del paciente a la dosis previa, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos mielosupresores. Se sugiere el siguiente esquema como guía para el ajuste de la dosis:

Table 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 al TCPH

Carmustina se administra en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, antes del TCPH, a una dosis de 300 mg/m² a 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 selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe seleccionar con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos.

Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe controlar la tasa de filtración glomerular y reducir la dosis de acuerdo con esto.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de carmustina debe reducirse si se reduce la tasa de filtración glomerular.

Método de administración

Para uso intravenoso después de la reconstitución y posterior dilución.

Reconstituyendo el polvo con el disolvente proporcionado, se debe preparar una solución añadiendo agua esterilizada para preparaciones inyectables adicional. La reconstitución y dilución, según las recomendaciones, da como resultado una solución madre transparente, de incolora a amarillenta que debe diluirse más con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %).

La solución para perfusión lista para usar resultante debe administrarse inmediatamente por goteo intravenoso durante un período de una a dos horas protegida de la luz. La duración de la perfusión no debe ser inferior a una hora, de lo contrario dará lugar a escozor y dolor en la zona de inyección. El área de inyección debe monitorizarse durante la administración.

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado toxicidad pulmonar caracterizada por infiltrados y/o fibrosis pulmonares con una frecuencia de hasta el 30 %. Ésta puede aparecer dentro de los 3 años de 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 mayor riesgo de toxicidad pulmonar tras el tratamiento con regímenes de acondicionamiento y TCHP para mujeres. Hasta ahora, este aumento del riesgo se ha descrito para el tratamiento en sí, incluidos los regímenes de acondicionamiento sin carmustina (p. ej., TBI o busulfano-ciclofosfamida) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposido, citarabina y melfalán o CBV: ciclofosfamida, carmustina y etoposido).

Se ha demostrado que la terapia con dosis altas de carmustina (especialmente con 600 mg/m²) antes del trasplante de células madre hematopoyéticas aumenta el riesgo de incidencia y gravedad de las toxicidades pulmonares. Por lo tanto, en pacientes con otros riesgos de toxicidad pulmonar, se debe sopesar el uso de carmustina frente a los riesgos.

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

Los pacientes con comorbilidades y peor estado de la enfermedad tienen un mayor riesgo de reacciones adversas. Esto debe ser tenido en cuenta especialmente para los pacientes de edad avanzada.

La función hepática y renal también debe controlarse antes del tratamiento y controlarse periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.8).

La enterocolitis neutropénica puede producirse como reacción adversa relacionada con la terapia con el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

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

La toxicidad de la médula ósea es una reacción adversa tóxica frecuente y grave de la carmustina. El hemograma completo debe controlarse con frecuencia durante al menos seis semanas después de una dosis. En caso de disminución del número de plaquetas, leucocitos o eritrocitos circulantes, ya sea por quimioterapia previa o por otra causa, se debe ajustar la dosis (ver sección 5.3). La función hepática, renal y pulmonar debe examinarse y vigilarse periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.8). No se deben administrar dosis repetidas de carmustina con una frecuencia superior a cada seis semanas.

La toxicidad de la 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 con toxicidad ocular.

Excipientes

Una dosis de 600 mg/m² de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg daría lugar a una exposición a 365,66 mg/kg de etanol que podría producir un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 60,94 mg/100 ml. Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre (BAC), sería de , aproximadamente, 50 mg/100 ml. La administración concomitante con medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos. Debido a que este medicamento generalmente se administra lentamente durante 1-2 horas, es posible que se reduzcan los efectos del alcohol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fenitoína y dexametasona

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

Cimetidina

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

Digoxina

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

Melfalán

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento y durante al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.

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

Embarazo

No se debe administrar carmustina a pacientes embarazadas. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo, por lo que se debe sopesar con cuidado el beneficio frente al riesgo de toxicidad. La carmustina es embriotóxica en ratas y conejos y teratogena en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a la dosis humana (ver sección 5.3). Si se utiliza carmustina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) carmustina, la paciente debe ser informada del riesgo posible para el feto.

Lactancia

Se desconoce si carmustina/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Carmustina está contraindicada durante la lactancia y hasta siete días después del tratamiento (ver sección 4.3).

Fertilidad

La carmustina puede afectar a la fertilidad masculina. Se debe informar a los hombres del riesgo posible de infertilidad e indicarles que soliciten información sobre fertilidad/planificación familiar antes del tratamiento con carmustina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de carmustina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol presente en estos medicamentos pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En la tabla se incluyen las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento con este medicamento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas se incluyen en

general si se notificaron en más del 1 % de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos pivotaes y/o se determinó que eran clínicamente importantes. Cuando se dispone de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas se incluyen si su incidencia es superior a $\geq 5\%$ en el grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas de carmustina enumeradas según el sistema MedDRA de clasificación de órganos y la convención de frecuencia del presentadas en orden decreciente de gravedad: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	no conocida	Infecciones oportunistas (con desenlace fatal).
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).
	no conocida	Dolor muscular, estatus epiléptico, convulsiones, crisis tónico-clónica
Trastornos oculares	muy frecuentes	Toxicidad ocular, rubefacción conjuntival transitoria y visión borrosa por hemorragias retinianas.
Trastornos cardiacos	muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento dosis-altas).
	no conocida	Taquicardia.
Trastornos vasculares	muy frecuentes	Flebitis.
	raras	Enfermedad venoclusiva (tratamiento dosis-altas).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con tratamiento prolongado y dosis acumuladas)* Neumonitis.
	raras	Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	Potencial emetógeno Náuseas y vómitos intensos

	frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	Hepatotoxicidad reversible y retardada hasta 60 días después de la administración (tratamiento dosis-altas y dosis-limitante), que se manifiesta por: <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.
	no conocida	Riesgo de extravasación: vesicante
Trastornos renales y urinarios	raras	Toxicidad renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	raras	Ginecomastia
	no conocida	Infertilidad, teratogénesis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	no conocida	Anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

* Se ha informado un mayor riesgo de toxicidad pulmonar tras el tratamiento con regímenes de acondicionamiento y TCHP para mujeres. Hasta ahora, este aumento del riesgo se ha descrito para el tratamiento en sí, incluidos los regímenes de acondicionamiento sin carmustina (p. ej., TBI o busulfano-ciclofosfamida) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposido, citarabina y melfalán o CBV: ciclofosfamida, carmustina y etoposido).

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 $>450 \text{ mg/m}^2$ y neumopatía intersticial con el tratamiento prolongado y una dosis acumulada $>1.400 \text{ mg/m}^2$.

Potencial emetógeno

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

Toxicidad renal

La toxicidad renal es rara, pero se produce con dosis acumuladas $< 1.000 \text{ mg/m}^2$.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, 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 carbamoyla residuos de lisina en las proteínas, provocando una inactivación irreversible de enzimas incluida glutatión reductasa. La actividad carbamoylante de la

carmustina se considera en general menos significativa que la actividad alquilante en su acción sobre los tumores, pero la 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 no se debe utilizar en niños ni adolescentes debido al elevado riesgo de toxicidad pulmonar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La carmustina administrada por vía intravenosa se degrada rápidamente, sin que quede sustancia intacta detectable después de 15 minutos. Debido a la buena liposolubilidad y a la falta de ionización al pH fisiológico, la carmustina atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Las concentraciones de radiactividad en el líquido cefalorraquídeo son al menos un 50 % superiores que las medidas de forma simultánea en plasma. La cinética de la carmustina en humanos se caracteriza por seguir un modelo de dos cámaras. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, la concentración plasmática de carmustina desciende de forma bifásica. La semivida α ($t_{1/2} \alpha$) es de 1-4 minutos y la semivida β ($t_{1/2} \beta$) es de 18-69 minutos.

Biotransformación

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

Eliminación

Aproximadamente, el 60-70 % de la dosis total se excreta principalmente en la orina en 96 horas y alrededor del 10 % se elimina en forma de CO₂ al respirar. El destino del resto es indeterminado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

No contiene excipientes.

Disolvente

Etanol anhidro.

6.2. Incompatibilidades

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

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras la reconstitución (solución madre reconstituida)

La estabilidad química y física en uso de la solución madre reconstituida se ha demostrado durante 24 horas a 2-8 °C.

Tras la dilución (solución tras dilución para perfusión)

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución después de la dilución para perfusión en solución inyectable de cloruro de sodio o solución inyectable de glucosa al 5% a una concentración final de 0,2 mg/ml y almacenada en un recipiente de vidrio o polipropileno durante 4 horas a una temperatura de 20 a 25 °C, protegida de la luz. Estas soluciones también permanecerán estables durante 24 horas** en nevera (2 a 8 °C) y otras 3 horas entre 20 y 25 °C, protegidas de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

**El tiempo de almacenamiento en uso de 24 horas de la solución diluida final es el tiempo total que la carmustina está en solución, incluido el tiempo en que se reconstituye usando de etanol y agua para preparaciones inyectables.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Conservar los viales 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

Carmustina Accordpharma 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Polvo: Vial de vidrio ámbar cerrado con un tapón de goma de bromobutilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio con tapa de polipropileno.

- Disolvente: Vial de vidrio transparente cerrado con un tapón de goma de butilo revestido mediante el polímero FluoroCarbon y sellado con una cápsula de aluminio con tapa de polipropileno.
- Tamaños de envase: El envase contiene 1 vial con 50 mg de polvo y 1 vial con 3 ml de disolvente.
El envase contiene 10 viales con 50 mg de polvo y 10 viales con 3 ml de disolvente.

Carmustina Accordpharma 300 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

- Polvo: Vial de vidrio ámbar cerrado con un tapón de goma de bromobutilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio con tapa de polipropileno.
- Disolvente: Vial de vidrio transparente cerrado con un tapón de goma de butilo revestido mediante el polímero FluoroCarbon y sellado con una cápsula de aluminio con tapa de polipropileno.
- Tamaños de envase: El envase contiene 1 vial con 300 mg de polvo y 1 vial con 3 ml de disolvente.
El envase contiene 10 viales con 300 mg de polvo y 10 viales con 3 ml de disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 es apto para un solo uso. El liofilizado puede tener el aspecto como de un polvo fino; sin embargo, la manipulación puede hacer que parezca un liofilizado más pesado y grumoso que un liofilizado en polvo debido a la inestabilidad mecánica de la torta de secado por congelación. La presencia de una película oleosa puede ser un indicio de fusión del medicamento. Dichos productos no se aceptan para su uso debido al riesgo de desviaciones de temperatura a más de 30°C. Este medicamento no debe utilizarse más. Cuando existan dudas de si el producto está adecuadamente refrigerado, se debe inspeccionar inmediatamente cada vial de la caja. Para la verificación, sostenga el vial bajo una luz brillante.

Reconstitución y dilución del polvo para concentrado para solución para perfusión

Disuelva la carmustina (polvo) con la cantidad requerida del disolvente etanol refrigerado estéril suministrado en el acondicionamiento primario (vial de vidrio ámbar). La carmustina se debe disolver por completo en etanol antes de añadir el agua estéril para preparaciones inyectables. A continuación, añadir de manera aséptica la cantidad requerida de agua estéril para preparaciones inyectables a la solución de alcohol. La solución madre se debe mezclar bien.

Vial con polvo	Vial con disolvente (etanol)	Volumen de disolvente requerido (etanol)	Volumen de agua para preparaciones inyectables requerido	Concentración de la solución madre
50 mg	3 ml	1.5 ml	13,5 ml	3,3 mg/ml
300 mg	9 ml	9 ml	81 ml	3,3 mg/ml

Un ml de solución madre reconstituida contiene 3,3 mg de carmustina en etanol al 10%. La reconstitución, siguiendo las recomendaciones, da lugar a una solución madre transparente de incolora a amarillenta, prácticamente libre de partículas visibles. Ésta debe diluirse inmediatamente en la cantidad requerida de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o de solución inyectable de glucosa al 5% para

obtener la concentración final de 0,2 mg/ml. La solución diluida (es decir, la solución lista para usar) debe mezclarse durante al menos 10 segundos antes de la administración. La solución lista para usar debe administrarse durante 1 a 2 horas.

La administración de la perfusión se debe realizar utilizando un equipo de perfusión de PE sin PVC. Durante la administración del medicamento se utilizará el envase de vidrio o polipropileno. Además, la solución lista para usar debe protegerse de la luz (p. ej., usando papel de aluminio envuelto alrededor del recipiente de la solución lista para usar) y preferiblemente mantenerse a temperaturas por debajo de 20-25°C, ya que la carmustina se degrada más rápido a temperaturas más altas.

Si se administra en menos de una hora, la perfusión de carmustina puede causar dolor y quemazon graves en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª planta. 08039, Barcelona.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carmustina Accordpharma 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión: 88026
Carmustina Accordpharma 300 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión: 88025

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

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