

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BiCNU 100 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 100 mg de carmustina.

Cada vial de disolvente contiene 3 ml de etanol anhidro (equivalente a 2,37 g).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

Polvo amarillento para reconstituir

Apariencia de la solución: de incolora a amarillenta.

pH: de 4.0 a 6.8

La osmolaridad de la solución para perfusión que se reconstituye con etanol anhidro y agua esterilizada es de 15,6 mOsmol / l. La solución para perfusión que se diluye con solución salina fisiológica o con una solución de glucosa al 5% es isotónica con el plasma.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

BiCNU está indicado como terapia paliativa como agente único o en terapia de combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados para lo siguiente:

- Tumores cerebrales - glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma y tumores cerebrales metastáticos.
- Mieloma múltiple - en combinación con glucocorticoides como la prednisona.
- Enfermedad de Hodgkin - como tratamiento de segunda línea en combinación con otros medicamentos aprobados en pacientes que sufren una recaída durante la primera línea de tratamiento, o que no responden al tratamiento de primera línea..
- Linfoma no Hodgkin - como tratamiento de segunda línea en combinación con otros medicamentos aprobados en pacientes que sufren una recaída durante la primera línea de tratamiento, o que no responden al tratamiento de primera línea.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos:

##### Posología para la administración intravenosa:

La dosis recomendada de BiCNU como agente único en pacientes que no han sido tratados previamente es de 150 a 200 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 6 semanas. Esto puede ser administrado como una dosis única o dividida en dos inyecciones diarias de 75 a 100 mg / m<sup>2</sup> en dos días consecutivos.

Cuando BiCNU se utiliza en combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que la reserva de la médula ósea se agota, las dosis deben ajustarse en consecuencia.

Un ciclo de repetición de BiCNU no se debe administrar hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000 / mm<sup>3</sup>, leucocitos por encima de 4.000

/ mm<sup>3</sup>), y esto ocurre, por lo general, en seis semanas. Los recuentos sanguíneos deben ser controlados con frecuencia y los ciclos de repetición no se deben administrar antes de seis semanas debido a la toxicidad hematológica retardada.

Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse según la respuesta hematológica del paciente a la dosis anterior, tanto en monoterapia como en terapia de combinación con otros medicamentos mielosupresores. El siguiente programa se propone como una guía para el ajuste de la dosis:

<i>Nadir después de una dosis previa</i>		<i>Porcentaje de dosis previa a ser administrada</i>
<i>Leucocitos/ mm<sup>3</sup></i>	<i>Plaquetas/ mm<sup>3</sup></i>	
>4000	>100,000	100
3000 - 3999	75,000 - 99,999	100
2000 - 2999	25,000 - 74,999	70
<2000	<25,000	50

#### Niños:

BiCNU debe utilizarse con extrema precaución en los niños debido al alto riesgo de toxicidad pulmonar (ver Advertencias).

#### Personas de edad avanzada:

En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe seleccionarse con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes o terapias con otros medicamentos. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer una disminución de la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y la función renal debe ser monitorizada.

#### Forma de administración

Después de la reconstitución (por favor, consulte la Sección 6.6) con diluyente estéril (el vial de 3 ml proporcionado) y de la dilución con agua para inyección, BiCNU debe ser administrado mediante perfusión intravenosa durante un período de una a dos horas. El tiempo de perfusión no debe ser menos de una hora, de lo contrario puede provocar quemaduras y dolor en la zona de la inyección. La zona de la inyección debe ser controlada durante la administración.

No hay límites en el período de aplicación de la terapia con carmustina. En caso de que el tumor siguiera siendo incurable o aparecieran algunos efectos adversos graves o intolerables, la terapia con carmustina debe interrumpirse.

### **4.3. Contraindicaciones**

BiCNU no debe administrarse a personas que:

- han demostrado previa hipersensibilidad al principio activo (carmustina), o a otras nitrosoureas o a cualquiera de los excipientes
- sufren déficit de plaquetas circulantes, de leucocitos o de eritrocitos debido a una quimioterapia previa o a otras causas.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

BiCNU debe ser administrado únicamente por especialistas con experiencia en el campo de la quimioterapia.

Se ha notificado que la toxicidad pulmonar caracterizada por infiltrados y/o fibrosis pulmonares ocurre con una frecuencia de hasta el 30%. Esto puede ocurrir dentro de los 3 años de terapia y parece estar relacionado con la dosis, con dosis acumulativas de 1.200 a 1.500 mg / m<sup>2</sup> estando asociado con una mayor

probabilidad de fibrosis pulmonar. Los factores de riesgo incluyen el tabaquismo, la presencia de una afección respiratoria, las alteraciones radiológicas pre-existentes, la irradiación torácica secuencial o concomitante y la asociación con otros agentes que causan daños pulmonares.

También se han notificado casos de fibrosis pulmonar tardía, que se producen hasta 17 años después del tratamiento. En un seguimiento a largo plazo de 17 pacientes que sobrevivieron en la infancia a tumores cerebrales, ocho (47%) murieron de fibrosis pulmonar. De estas ocho muertes, dos ocurrieron dentro de los 3 años de tratamiento y 6 ocurrieron de 8 a 13 años después del tratamiento. De los pacientes que fallecieron, la edad media en el momento del tratamiento era de 2,5 años (rango 1-12); la edad media de los supervivientes fue de 10 años (5-16 años en el momento del tratamiento). Los cinco pacientes tratados menores de 5 años fallecieron a causa de la fibrosis pulmonar. En este estudio, la dosis de BiCNU no influyó en la muerte resultante ni tampoco lo hicieron la coadministración de vincristina o la irradiación vertebral. De los supervivientes restantes disponibles para el seguimiento, se detectó evidencia de fibrosis pulmonar en todos los pacientes. El riesgo y el beneficio de la terapia con BiCNU deben considerarse cuidadosamente, especialmente en pacientes jóvenes, debido al riesgo extremadamente alto de toxicidad pulmonar.

BiCNU es carcinogénico en ratas y ratones, produciendo un marcado incremento en la incidencia de tumores en dosis aproximadas a las empleadas clínicamente.

La toxicidad de médula ósea es un efecto tóxico común y grave de BiCNU. El recuento sanguíneo completo debe controlarse con frecuencia durante al menos seis semanas después de una dosis. Además de esto, las funciones hepática, renal y pulmonar deben ser examinadas y monitorizadas regularmente durante la terapia con carmustina. Dosis repetidas de BiCNU no deben administrarse con más frecuencia que cada seis semanas.

La toxicidad de médula ósea de BiCNU es acumulativa, por lo que el ajuste de la dosis debe ser considerado sobre la base de los recuentos sanguíneos de nadir de la dosis previa (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene 0,57% vol. de etanol (alcohol), lo que supone 7,68 g por dosis. Esto equivale a 11,32 ml de cerveza o vino 4,72 ml por dosis.

Estas cantidades surgen de un ejemplo calculado con 320 mg de carmustina (200 mg / m<sup>2</sup> de 1,6 m<sup>2</sup>) disueltos en 9,6 ml de etanol deshidratado (estéril) y un volumen de 1.696 ml (ver sección 6.6).

Para los pacientes adictos al alcohol, esta cantidad puede ser perjudicial para la salud.

Esto debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, así como en grupos de alto riesgo (pacientes con enfermedad hepática o epilepsia).

El contenido de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros fármacos.

El contenido de alcohol en este medicamento puede afectar a la capacidad para conducir y la capacidad de utilizar maquinaria.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En combinación con:

- fenitoína – la reducción de la actividad de los medicamentos antiepilépticos debe tenerse en cuenta en el uso concomitante con medicamentos quimioterapéuticos
- cimetidina - el uso concomitante conduce a un efecto tóxico retrasado, importante, sospechado y aumentado de la carmustina (debido a la inhibición del metabolismo de carmustina)
- digoxina - el uso concomitante conduce a un efecto retrasado, moderado, sospechado y disminuido de la digoxina (debido a la disminución de la absorción de digoxina)
- melfalán - el uso concomitante conduce a un mayor riesgo de toxicidad pulmonar

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

Normalmente BiCNU no debería ser administrado a pacientes embarazadas o madres lactantes. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con carmustina durante al menos 6 meses.

## Embarazo

No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo y por lo tanto el beneficio y riesgo de toxicidad deben sopesarse cuidadosamente. BiCNU es embriotóxico en ratas y conejos, y teratogénico en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a las dosis humanas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas.

## Lactancia

No se sabe si la carmustina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La lactancia materna no debe permitirse durante el tratamiento.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las consecuencias del medicamento en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, la posibilidad tendrá que ser considerada, puesto que la cantidad de alcohol en estos medicamentos puede afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

### **4.8. Reacciones adversas**

La tabla incluye las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento, pero no necesariamente tienen una relación causal con el medicamento. Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas generalmente se incluyen si fueron notificadas en más de un 1% de los pacientes en la monografía del producto o en los ensayos pivotaes, y/o fueron determinadas como clínicamente importantes. Cuando estén disponibles ensayos controlados con placebo, los efectos adversos se incluyen si la incidencia es >5% en el grupo tratado.

Una dosis alta se define como >200 mg/m<sup>2</sup>

La tabla siguiente incluye las reacciones adversas de BiCNU divididas por grupos según la terminología MedDRA con una frecuencia de ocurrencia: 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 se puede estimar una frecuencia con los datos disponibles):

<b>Sistema MedDRA de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
		Los efectos adversos clínicamente importantes están marcados en <i>cursiva</i> .
Infecciones e infestaciones	no conocida	Infecciones oportunistas (con desenlace fatal).
Neoplasmas benignos, malignos, y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	frecuentes	Leucemias agudas, displasias de médula ósea; con uso a largo plazo.
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	frecuentes	Anemia.
	muy frecuentes	<i>Mielosupresión; comienzo de 7-14 días, nadir de 21-35 días, recuperación de 42-56 días; acumulativo, relacionado con la dosis, tardío y a menudo bifásico.</i>
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	Ataxia, mareos, dolor de cabeza.
	frecuentes	Encefalopatía (terapias con dosis elevadas y dosis limitadas).

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	no conocida	Dolor muscular, “status epilepticus”, convulsiones, ataque de epilepsia.
Trastornos oculares	muy frecuentes	Toxicidades oculares, enrojecimiento conjuntival transitorio y visión borrosa, hemorragias en la retina.
Trastornos cardíacos	muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del diluyente (terapias con dosis elevadas)
	no conocida	Taquicardia, dolor en pecho.
Trastornos vasculares	muy frecuentes	Flebitis.
	raras	Trastorno veno-oclusivo (terapia con altas dosis).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	<i>Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con terapia prolongada y dosis acumuladas &gt; 1400 mg/m<sup>2</sup>) Neumonitis (en dosis &gt;450 mg/m<sup>2</sup>).</i>
	raras	<i>Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).</i>
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	<i>Potencial emético: &gt;250 mg/m<sup>2</sup> alto; &lt;250 mg/m<sup>2</sup> alto-moderado</i>
	muy frecuentes	<i>Náuseas y vómitos severos, empiezan en las 2-4 h de la administración y duran hasta 4-6 h.</i>
	frecuentes	Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.
Trastornos hepato biliares	frecuentes	Hepatotoxicidad , reversible, tardía hasta 60 días después de la administración (terapias con dosis elevadas o dosis limitadas), manifestadas por: - bilirrubina, incremento reversible. - Fosfatasa alcalina, incremento reversible. - SGOT, incremento reversible.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	no conocida	<i>riesgo de extravasación: vesicante</i>
	muy frecuentes	Dermatitis con el uso tópico mejora con concentración reducida del producto compuesto, hiperpigmentación, transitoria, con el contacto accidental con la piel.
	frecuentes	Alopecia, enrojecimiento (debido al contenido en alcohol del diluyente; incrementado con cada toma <1-2 h), reacción en la zona de la inyección.
Trastornos renales y urinarios	raras	<i>Toxicidad renal (por acumulación de dosis &lt;1,000 mg/m<sup>2</sup>).</i>
Trastornos del sistema reproductivo y del pecho	raras	Ginecomastia.
	no conocida	Infertilidad, teratogénesis.

<sup>1</sup> La toxicidad pulmonar también se ha manifestado como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en la experiencia pos-comercialización.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

El principal síntoma de la intoxicación es la mielosupresión. Además, pueden producirse los siguientes efectos secundarios graves:

Necrosis hepática, neumonitis intersticial, encefalomiелitis.

No hay disponible un antídoto específico.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentesalquilantes, nitrosoureas.

Código - ATC: L01AD01

Se ha demostrado que los alquilatos de BiCNU ADN y ARN también inhiben varias enzimas por carbamoilación de aminoácidos en las proteínas. Se cree que las actividades antineoplásicas y tóxicas de BiCNU pueden deberse a los metabolitos.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Distribución

Administrado por vía intravenosa, BiCNU se degrada rápidamente, sin ningún fármaco intacto detectable después de 15 minutos. Debido a la buena solubilidad en lípidos y la falta de ionización en el pH fisiológico, BiCNU está muy bien transferido a través de la barrera sangre-cerebro. Los niveles de radiactividad en el LCR son al menos un 50% mayores que los medidos simultáneamente en el plasma

La cinética de carmustina en los seres humanos se caracteriza por un modelo de dos cámaras. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, el nivel de plasma de carmustina cae en una forma bifásica. La media vida de  $\alpha$  cuenta de 1-4 minutos y las  $\beta$  de 18-69 minutos.

##### Metabolismo o Biotransformación

Se presume que los metabolitos de carmustina causan su actividad antineoplásica y tóxica.

##### Eliminación

Aproximadamente el 60-70% de la dosis total se excreta en la orina en 96 horas y alrededor del 10% en forma de CO<sub>2</sub> con la respiración. El destino del resto no está determinado.

#### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La carmustina fue embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica en conejos a dosis equivalentes a las dosis humanas. La carmustina afectó la fertilidad de las ratas macho a dosis superiores a las dosis humanas. La carmustina, a niveles de dosis clínicamente relevantes, fue carcinogénica en ratas y ratones.

### **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1. Lista de excipientes**

Etanol anhidro.

#### **6.2. Incompatibilidades**

##### Compatibilidad / Incompatibilidad con los contenedores recipientes

La solución intravenosa es inestable en envase de cloruro de polivinilo. La solución de carmustina se puede administrar solamente desde las botellas de vidrio o desde los recipientes de polipropileno. El medicamento debe utilizarse en base a las instrucciones de la Sección 6.6, y no mezclarlo con otros medicamentos farmacéuticos.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez reconstituido siguiendo las recomendaciones, BiCNU es estable durante 24h en nevera (2°C - 8°C) en un recipiente de vidrio.

La solución reconstituida diluida con 500ml adicionales de cloruro de sodio para inyección o con 5% de glucosa para inyección, en recipientes de vidrio o de polipropileno, da como resultado una solución que debe utilizarse en 8 horas a temperatura ambiente y debe estar protegida de la luz. Estas soluciones son también estables 24 horas en nevera (2-8°C) y unas 6 horas adicionales a temperatura ambiente, protegidas de la luz.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C–8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz..

Alternativamente, BiCNU puede transportarse utilizando hielo seco y conservarse en nevera a (2°C a 8°C). Siguiendo las condiciones de almacenamiento recomendadas es posible evitar la descomposición del vial sin abrir hasta la fecha de caducidad mencionada en el envase.

El producto congelado en seco no contiene conservantes y es adecuado para un sólo uso. Puede haber apariencias físicas de copos puntiagudos o de una masa rígida en el vial sin abrir, no obstante, sin ninguna descomposición de la carmustina. El almacenamiento de la carmustina a 27°C o mayor temperatura puede conducir a la licuefacción de la sustancia, ya que la carmustina tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente de 30,5°C a 32,0°C).

Un indicio de la descomposición es la aparición de una película de aceite en la parte inferior del vial. Si esto ocurre, este medicamento no debe utilizarse más. Cuando usted no esté seguro de si el producto está enfriado adecuadamente, entonces debe inspeccionar inmediatamente todos y cada uno de los viales de la caja. Para la verificación, mantenga el vial a la luz brillante. La carmustina aparece con pequeñas cantidades de escamas secas o masa rígida seca.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo: vial tipo I de vidrio ámbar (30 ml) sellado con un tapón de goma de bromobutilo gris oscuro y un sellado de aluminio con una tapa de polipropileno.

Disolvente: Vial de vidrio tipo I (5 ml) sellados con un tapón de goma de bromobutilo gris con un sellado de aluminio con una tapa de polipropileno.

Envase conteniendo 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

**NOTA IMPORTANTE:** La formulación de dosificación liofilizada no contiene conservantes y no es un vial de múltiples dosis. La reconstitución y las diluciones adicionales deben llevarse a cabo bajo condiciones asépticas.

Preparación de la solución intravenosa:

Disuelva BiCNU con 3 ml del disolvente estéril suministrado y luego añada asépticamente 27 ml de agua estéril para inyección a la solución de etanol. Cada ml de solución resultante contendrá 3,3 mg de BiCNU en 10% de etanol y tendrá un pH de 5,6 a 6,0.

La reconstitución como se recomienda da lugar a una solución incolora clara que se puede diluir aún más en 500 ml de cloruro de sodio para inyección, o 5% de glucosa para inyección. La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y se debe administrar por goteo intravenoso durante una o dos horas. La inyección de BiCNU durante períodos más cortos de tiempo puede producir un intenso dolor y ardor en la zona de la inyección.

NOTA: Los viales reconstituidos almacenados bajo refrigeración deben ser examinados por si hay formación de cristales antes de su uso. Si se observan cristales, pueden volver a disolverse calentando el vial a temperatura ambiente mediante su agitación.

BiCNU tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente 30,5-32,0°C ó 86,9-89,6°F). La exposición de este medicamento a esta temperatura o por encima hará que el medicamento se licue y aparezca como una película de aceite en la parte inferior de los viales. Este es un signo de descomposición y los viales deben ser desechados.

Guía para el manejo seguro de los agentes antineoplásicos:

1. El medicamento debe ser reconstituido por personal cualificado.
2. El proceso debe llevarse a cabo en un área adecuada para ello.
3. Se deben utilizar guantes de protección adecuados.
4. Se deben tomar precauciones para evitar que el medicamento entre accidentalmente en contacto con los ojos. En caso de contacto con los ojos, enjuague con abundante agua y / o solución salina.
5. El preparado citotóxico no debe ser manipulado por trabajadoras embarazadas.
6. Se debe tener precaución y una atención adecuada en la eliminación del material (jeringas, agujas etc.) usado para reconstituir los medicamentos citotóxicos. El exceso de materiales y desechos corporales pueden ser eliminados mediante la colocación en dobles bolsas de polietileno selladas e incinerar a una temperatura de 1.000°C. Los desechos líquidos pueden eliminarse con agua abundante.
7. La superficie de trabajo debe cubrirse con papel desechable absorbente con el reverso de plástico.
8. Use accesorios Luer-Lock en todas las jeringas. Se recomiendan agujas de gran calibre para reducir al mínimo la presión y la posible formación de aire. Esto último también se puede reducir usando una aguja de venteo.
9. Cualquier producto que no haya sido utilizado o cualquier residuo debe desecharse de acuerdo a la política local de eliminación de residuos de riesgo biológico.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Emcure Pharma UK Ltd  
220 Butterfield  
Great Marlings  
Luton, LU2 8DL  
Reino Unido

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

80523

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

Marzo 2016

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

07/2018