



Agente alquilante del ADN y ARN, también inhibe varios procesos enzimáticos importantes mediante la carbamoylación de aminoácidos en proteínas.

## **USO CLÍNICO**

Adultos:

- Mieloma múltiple.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfomas no Hodgkin.
- Quimioterapia de intensificación seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Tumores cerebrales

Niños (**E:** *off-label*):

- Terapia mieloablativa previa a trasplante autólogo de células periféricas en tumores cerebrales y linfoma no Hodgkin.

No se han establecido la seguridad y eficacia del **uso pediátrico** del fármaco. Solo debe de utilizarse en niños, cuando no existan otras alternativas, y con extrema precaución, debido al alto riesgo de toxicidad pulmonar (ver precauciones).

Se comercializan, en España, unos implantes intracraneales (**A**) empleados para el tratamiento de:

- Terapia adyuvante en cirugía y radiación para pacientes con gliomas malignos de alto grado y de nuevo diagnóstico.
- Terapia adyuvante en cirugía en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual esté indicada la resección quirúrgica.

Sin embargo, los implantes únicamente están autorizados para su uso en pacientes adultos, por lo que en Pediatría se trataría de un uso fuera de ficha técnica (**E:** *off-label*).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Administración intravenosa.

Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados:

- Tumores cerebrales como terapia mieloablativa, antes de trasplante autólogo de célula periférica: 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día durante 3 días (total 600 mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, un estudio fase I estableció que 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días (total 300 mg/m<sup>2</sup>) en combinación

con tiotepa era la dosis máxima tolerada, observándose, a pesar de ello, un grado alto de toxicidad pulmonar.

- Linfoma no-Hodkin, en recaída o resistente incluido en regímenes de quimioterapia de intensificación, previa a trasplante de células periféricas.
- BEAM: para adolescentes mayores de 15 años 300 mg/m<sup>2</sup> en una única dosis, en asociación con etopósido citarabina y melfalán en los días posteriores.
- CBV: niños y adolescentes 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días (dosis total 300 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con ciclofosfamida y etopósido.

### **Preparación y administración:**

Para preparar la forma intravenosa, en primer lugar, debe disolverse la carmustina con 3 ml del disolvente estéril suministrado (inyección de alcohol deshidratado, USP). En segundo lugar, añadir de forma aséptica 27 ml de agua estéril para inyección. Cada ml de la solución resultante contiene 3,3 mg de carmustina en etanol al 10%. Estas soluciones deben protegerse de la luz.

Esta forma reconstituida da lugar a una solución clara, entre incolora y amarillenta que puede diluirse adicionalmente con suero glucosado (SG) al 5% para su administración (hasta concentración final entre 0,2-1 mg/ml) en al menos 1-2 horas.

La velocidad máxima de administración para casos de altas dosis de carmustina, siempre igual o menor a 3 mg/m<sup>2</sup>/min.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes.
- Pacientes que sufran déficit de plaquetas circulantes, de leucocitos o de eritrocitos debido a una quimioterapia previa o a otras causas.

### **PRECAUCIONES**

- La seguridad y efectividad en niños, no ha sido establecida. Se ha descrito fibrosis pulmonar de inicio retardado hasta 17 años después de recibir el tratamiento, en un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes que recibieron carmustina en la infancia y en la adolescencia (1-16 años). Ocho de 17 pacientes, que sobrevivieron a un tumor cerebral, murieron de fibrosis pulmonar, esto incluía todos los pacientes (5), que recibieron el fármaco antes de los 5 años de edad.
- No administrar hasta alcanzar unos niveles de plaquetas >100,000/mm<sup>3</sup> y de leucocitos >4000/mm<sup>3</sup>.
- Monitorizar: hemograma, electrolitos, creatinina, urea, función hepática y función respiratoria.
- Infundir durante 1-2 horas. La velocidad máxima de infusión son 3 mg/m<sup>2</sup>/min. Una infusión excesivamente rápida puede ocasionar *flushing*, sufusión conjuntival, hipotensión y agitación. Monitorizar la tensión arterial durante su infusión.
- Insuficiencia renal: necesario ajuste de dosis. Si CI <30 ml/min se debe evitar su uso, si CI: 31-45 ml/minuto se recomienda administra el 75% de la dosis, en caso de que el CI esté entre 46-60 ml/minuto, se recomienda administrar el 80% de la dosis.
- No preciso ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no datos, aunque podría ser necesario realizar ajuste de dosis.

- Toxicidad pulmonar relacionada con la dosis; los pacientes que reciben dosis acumuladas  $>1400 \text{ mg/m}^2$  tienen un riesgo significativamente mayor. La aparición tardía de la fibrosis pulmonar puede ocurrir años después del tratamiento (puede ser fatal), particularmente en niños.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Las reacciones adversas más frecuentes son: infiltrados y fibrosis pulmonar, mielodepresión retardada, náuseas y vómitos. Como frecuentes destaca hepatotoxicidad, encefalopatía. En algunas patologías pueden ocasionar hiperuricemia que debe ser tratada con hidratación, alcalinización y/o alopurinol. El paciente debe estar adecuadamente hidratado (2-4 veces las necesidades basales) y debe mantenerse el pH de la orina entre 7-7,5. Consultar la ficha técnica para una información más detallada.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático con monitorización de la función pulmonar y parámetros hematológicos. No existe un antídoto específico conocido.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Se debe evitar la administración concomitante con vacunas de virus vivos, bacilo de Calmette-Guérin, clozapina, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).
- Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con vacunas de virus atenuados, denosumab, melfalan o trastuzumab. El uso conjunto con melfalan puede aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar.
- Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con cimetidina, leflunomida o roflumilast.
- Puede disminuir los niveles de fenitoína.
- Puede disminuir la absorción de digoxina y su efecto terapéutico.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Vial para administración intravenosa:

- Excipientes: el disolvente es etanol al 70%. Consultar ficha técnica para una información más detallada.
- Condiciones de conservación: conservar entre 2-8 °C.
- Periodo de validez: una vez reconstituido con 3 ml del disolvente que contiene el envase (el disolvente debe conservarse a temperatura ambiente) y diluido con 27 ml de agua estéril para inyección, es estable un máximo de 24 horas entre 2-8 °C. Tras la dilución con glucosa al 5% es estable un máximo de 10 horas a temperatura ambiente.
- Compatibilidad. La solución de carmustina es compatible con soluciones de glucosa 5% a una concentración de 0,2 mg/ml. Consultar ficha técnica para una información más detallada.

Implantes:

- Excipientes: polifeprosan 20. GLIADEL® Implante está disponible en una caja que contiene 8

implantes. Cada implante está acondicionado de forma individual en 2 sobres de aluminio laminado.

- Condiciones de conservación: mantener conservado a -2 °C (congelado). Los sobres exteriores sin abrir pueden almacenarse a una temperatura menor de 22 °C durante un máximo de 6 horas.
- El producto puede ser recongelado solo si los sobres no han sido abiertos y han permanecido por un máximo de 6 horas a una temperatura menor de 22 °C. Una vez recongelado el producto debe ser utilizado en 30 días.
- Periodo de validez: 4 años sin manipular. Compatibilidad: no se han descrito incompatibilidades.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

La presentación BiCNU 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable no se comercializa en España.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Ficha técnica de BiCNU®. Centro de Información online de Medicamentos de la FDA [base de datos en Internet]. US Department of Health&Human Services [consultado el 20/11/2012]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 27/04/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

**Fecha de actualización:** abril 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**