

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>                 | Gliadel® 7,7 mg, implante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA</b> | Cada implante de Gliadel® contiene 7,7 mg de carmustina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3. FORMA FARMACÉUTICA</b>                     | Implante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>4. DATOS CLÍNICOS</b>                         | <p><b>4.1. Indicaciones terapéuticas.</b><br/>Gliadel® está indicado para utilizarlo como adyuvante en cirugía en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual está indicada la resección quirúrgica.</p> <p><b>4.2. Posología y forma de administración.</b><br/>Para utilizar intrasionalmente sólo en adultos. Cada implante de Gliadel® contiene 7,7 mg de carmustina, dando como resultado una dosis de 61,6 mg cuando se colocan ocho implantes en la cavidad de resección del tumor. Se recomienda la colocación de ocho implantes si el tamaño y forma de la cavidad de resección lo permite. En caso contrario, utilizar el número máximo posible de implantes. Pueden utilizarse los implantes seccionados por la mitad, pero si son más de dos partes, deben ser eliminados en contenedores de desechos biopeligrosos. (ver apartado 6.6. Instrucciones de uso, manipulación y desecho). Los implantes deben situarse sobre la zona estéril. La celulosa oxidada regenerada puede ser colocada sobre los implantes para fijarlos a la superficie de la cavidad. (ver apartado 6.6. Instrucciones de uso, manipulación y desecho).</p> <p><b>4.3 Contraindicaciones.</b><br/>Gliadel® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al principio activo, carmustina, o a cualquiera de los excipientes de Gliadel®.</p> <p><b>4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.</b><br/>Los pacientes sometidos a craneotomía por glioblastoma e implantación de Gliadel®, deben ser controlados de forma estricta para detectar las posibles complicaciones de la craneotomía que incluyen convulsiones, infecciones intracraneales, cicatrización anormal y edema cerebral (ver "Reacciones adversas"). En pacientes tratados con Gliadel®, se han descrito casos de efecto de masa intracerebral que no responde a los corticosteroides, incluido un caso de hernia cerebral. Se debe evitar la comunicación entre la cavidad de resección quirúrgica y el sistema ventricular, para evitar que los implantes se desplacen al sistema ventricular y puedan producir hidrocefalia obstructiva. Si esta comunicación existe, debe ser cerrada previamente a la implantación de Gliadel®. La tomografía computerizada y la resonancia magnética pueden mostrar un incremento del tejido cerebral que rodea la cavidad de resección después de la colocación de los implantes de Gliadel®. Este aumento podría reflejar edema e inflamación causados por Gliadel®, o progresión del tumor. La carmustina, el principio activo de Gliadel®, puede tener efectos genotóxicos y causar degeneración testicular en varios modelos animales cuando se administra de forma sistémica. (ver apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, debe advertirse a los hombres que estén siendo tratados con Gliadel® que no engendren un niño durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo; además puede pedirse información para la criopreservación del esperma antes del tratamiento ya que existe la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con Gliadel®.</p> <p><b>4.5. Interacción con otras medicaciones y otras formas de interacción.</b><br/>Las interacciones de Gliadel® con otros fármacos, quimioterapia o radioterapia, no han sido evaluadas formalmente.</p> <p><b>4.6. Embarazo y lactancia.</b><br/><b>Embarazo:</b><br/>No existen estudios de Gliadel® en mujeres embarazadas, ni estudios que evalúen la toxicidad de Gliadel® sobre la reproducción. Cuando se administra de forma sistémica la carmustina, el principio activo de Gliadel®, puede tener efectos genotóxicos y afectar de forma negativa al desarrollo fetal. Por lo tanto Gliadel®, normalmente, no debe ser administrado a la mujer embarazada. No obstante, si aun así se considera indicada la utilización de Gliadel® durante el embarazo debe informarse al paciente de los potenciales riesgos para el feto. Las mujeres con capacidad potencial para quedarse embarazadas han de ser advertidas de que deben evitar el embarazo mientras estén siendo tratadas con Gliadel®. En el caso de pacientes que se queden embarazadas durante el tratamiento con Gliadel®, deberá considerarse la posibilidad de solicitar informaciones genéticas.<br/><b>Lactancia:</b><br/>Se desconoce si los componentes de Gliadel® se excretan por la leche materna. Dado que algunos fármacos se eliminan en la leche materna y debido al posible riesgo de reacciones adversas graves de la carmustina en lactantes, está contraindicado amamantar.</p> <p><b>4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.</b><br/>No han sido observados efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, el médico del paciente deberá determinar la conveniencia o no de conducir y manejar maquinaria.</p> |

#### 4.8. Reacciones adversas.

El espectro de reacciones adversas observadas en pacientes con gliomas malignos recurrentes, que recibieron Gliadel® o placebo en estudios clínicos, se correspondió con el observado en pacientes sometidos a craneotomía por glioma maligno. Se informó de las siguientes reacciones adversas de un ensayo clínico con 110 pacientes tratados con Gliadel®.

| Reacciones adversas:                          | (%) |
|-----------------------------------------------|-----|
| <b>Corporales</b>                             |     |
| Fiebre                                        | 12  |
| Infección                                     | 7   |
| Dolor                                         | 7   |
| <b>Sistema cardiovascular</b>                 |     |
| Tromboflebitis profunda                       | 9   |
| Embolismo pulmonar                            | 6   |
| <b>Aparato digestivo</b>                      |     |
| Náuseas                                       | 6   |
| Náuseas y vómitos                             | 8   |
| Monialisis oral                               | 6   |
| <b>Sistema linfático y hematológico</b>       |     |
| Anemia                                        | 7   |
| <b>Desórdenes nutricionales y metabólicos</b> |     |
| Cicatrización anormal                         | 14  |
| Hiponatremia                                  | 5   |
| <b>Sistema nervioso</b>                       |     |
| Afasia                                        | 9   |
| Edema cerebral                                | 4   |
| Confusión                                     | 10  |
| Convulsión                                    | 19  |
| Cefalea                                       | 15  |
| Hemiplegia                                    | 19  |
| Hipertensión intracraneal                     | 4   |
| Meningitis o absceso                          | 4   |
| Somnolencia                                   | 14  |
| Sopor                                         | 6   |
| <b>Aparato respiratorio</b>                   |     |
| Neumonía                                      | 6   |
| <b>Piel y faneras</b>                         |     |
| Rash                                          | 5   |
| <b>Aparato genitourinario</b>                 |     |
| Infección del tracto urinario                 | 21  |

Los siguientes 4 tipos de reacciones adversas están posiblemente relacionadas con el tratamiento con Gliadel®:

**1. Convulsiones**, se observaron con mucha frecuencia. La mayoría de las convulsiones fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad y ocurrieron en los primeros 5 días después de la operación. Su aparición no disminuyó el beneficio de supervivencia de Gliadel®.

**2. Edema cerebral**, se observó con frecuencia. El desarrollo de edema cerebral con efecto de masa (debido a progresión tumoral, infección intracraneal, o necrosis) pueden requerir una nueva operación y si fuera necesario, la retirada del implante o sus restos.

**3. Anormalidades en la cicatrización**, fueron observadas con mucha frecuencia y fueron de leves a moderadas en gravedad. Estos acontecimientos incluyeron pérdidas de líquido cefalorraquídeo, recogida de líquido subdural, derrames subgaleales o de la herida y hundimiento de la herida.

**4. Infecciones intracraneales**, se observaron con mucha frecuencia. Consistieron en meningitis, absesos, infección de espacio subdural o subgaleal, parénquima óseo, neural o de meninges.

Los siguientes acontecimientos adversos, no mencionados en la tabla anterior, fueron comunicados en menos del 4% de los pacientes tratados con Gliadel® en todos los estudios.

**Corporales:** edema periférico, dolor de cuello; daño accidental; dolor de espalda; reacción alérgica; astenia; dolor pectoral; sepsis.

**Aparato cardiovascular:** hipertensión; hipotensión. **Aparato digestivo:** diarrea; constipación; disfagia; hemorragia gastrointestinal; incontinencia fecal.

**Sistema linfático y hematológico:** trombocitopenia; leucocitosis.

**Desórdenes nutricionales y metabólicos:** hiponatremia; hiperglicemia; hipocaliemia.

**Aparato musculoesquelético:** infección.

**Sistema nervioso:** hidrocefalia, depresión; pensamiento anormal, ataxia; mareo; insomnio; hemiplejia; coma; amnesia; diplopia; reacción paranoide. Adicionalmente, se comunicaron hemorragia cerebral e infarto cerebral en menos del 1% de los pacientes tratados con Gliadel®.

**Aparato respiratorio:** infección; neumonía por aspiración.

**Sentidos:** campo visual defectuoso; dolor ocular.

**Aparato genitourinario:** incontinencia urinaria.

#### 4.9. Sobredosificación.

No procede.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Código ATC: L01AD01.

#### Datos preclínicos.

Gliadel® libera carmustina directamente a la cavidad quirúrgica producida después de la resección tumoral. Al ser expuestos al medio acuoso de la cavidad, los enlaces anhídrido del copolímero son hidrolizados, liberando carmustina, carboxifenoxipropano y ácido sebácico. La carmustina liberada de Gliadel® difunde al tejido cerebral circundante y produce un efecto antineoplásico mediante la alquilación del ADN y ARN.

La carmustina se degrada y metaboliza de forma espontánea. De este modo, se produce la entidad alquilante y, al ser probablemente un ión carbonio cloroetil, conduce a la formación de uniones cruzadas irreversibles de ADN.

La actividad antitumoral de Gliadel® depende de la liberación de carmustina a la cavidad tumoral en cantidades suficientes para una citotoxicidad eficaz.

En 3 semanas, se degrada más del 70% del copolímero. El metabolismo y la excreción de los monómeros difiere. El carboxifenoxipropano es eliminado mayoritariamente por riñón y el ácido sebácico, un ácido graso endógeno, es metabolizado por el hígado y expirado en forma de CO<sub>2</sub> en animales.

#### Datos clínicos.

En un ensayo clínico randomizado de doble ciego, con control placebo, en 145 adultos con glioblastoma (GBM) recurrente, Gliadel® prolongó la supervivencia de estos pacientes. El 95% de los pacientes tratados con Gliadel® recibieron de 7 a 8 implantes. La tasa de supervivencia con placebo a los 6 meses fue del 36% (26/73), frente a un 56% (40/72) en tratamiento con Gliadel®. La mediana de la supervivencia de los pacientes con GBM es de 20 semanas con placebo, frente a 28 semanas con el tratamiento de Gliadel®.

Gliadel® no produce prolongación de la supervivencia en pacientes con diagnóstico distinto a glioblastoma multiforme recurrente en el momento de la cirugía.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas.

No se conoce la absorción, distribución, metabolismo y excreción del copolímero en humanos. Las concentraciones de carmustina liberadas por Gliadel® en tejido cerebral humano no han sido determinadas. No es posible determinar los niveles plasmáticos de carmustina después del implante de Gliadel®. La carmustina no es detectada en sangre o líquido cefalorraquídeo, en conejos con implantes de carmustina al 3,85%.

Después de una infusión intravenosa de carmustina con dosis entre 30 y 170 mg/m<sup>2</sup>, la semivida terminal media, el aclaramiento y el volumen de distribución en estado estacionario son, respectivamente, 22 minutos, 56 ml/min/kg y 3,25 l/kg. El 60% aproximado de una dosis intravenosa de 200 mg/m<sup>2</sup> de 14C-carmustina, se excreta por orina durante 96 horas y el 6% es expirado en forma de CO<sub>2</sub>. Los implantes de Gliadel® son biodegradables en cerebro humano cuando son colocados en la cavidad tras la resección del tumor. La velocidad de biodegradación varía entre paciente y paciente.

Durante el proceso de biodegradación, se puede observar un resto del implante, mediante escaneo de imágenes del cerebro o en la re-operación, incluso aunque se haya producido la degradación de todos los componentes.

### 5.3. Datos preclínicos sobre la seguridad.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad, embrio-feto toxicidad, toxicidad pre y post natal y alteración de la fertilidad con Gliadel®.

La carmustina, el principio activo de Gliadel®, cuando se administra sistémicamente, tiene efectos embriotóxicos, genotóxicos y carcinogénicos y puede causar degeneración testicular en varios modelos animales.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes.

Polifeprosan 20.

### 6.2. Incompatibilidades.

No se conocen.

### 6.3. Período de validez.

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación.

Almacenar en congelador a -20° C.

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.

### 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.

Gliadel® está disponible en una caja que contiene 8 implantes. Cada implante es acondicionado de forma individual en 2 sobres laminados de aluminio.

### 6.6. Instrucciones de uso, manipulación y desecho (si procede).

Los implantes deben ser manipulados por personal provisto de guantes quirúrgicos, ya que la exposición a la carmustina puede ocasionar quemaduras graves e hiperpigmentación de la piel. Se recomienda el uso de guantes dobles y después de su uso, los guantes externos deben ser desechados a un contenedor de productos biopeligrosos. Durante la colocación de los implantes, debe emplearse un instrumento quirúrgico para manipular los implantes. Si está indicada la repetición de la intervención neuroquirúrgica, cualquier implante o resto de implante debe manipularse como un posible agente citotóxico.

Los implantes de Gliadel® deben ser manipulados con cuidado. Los sobres que contienen Gliadel® deben ser entregados en la sala de operaciones y deben permanecer sin ser abiertos hasta estar preparados para la colocación de los implantes en la cavidad de resección. La superficie externa del sobre exterior no es estéril.

***Instrucciones para abrir los sacos que contienen el implante:***

- Para abrir el sobre externo, localizar la esquina doblada y tirar suavemente hacia afuera. No tirar hacia abajo girando los nudillos en el sobre. Ello podría ejercer presión sobre el implante y romperlo.
- Retirar el sobre interior con la ayuda de unas pinzas y tirando hacia arriba.
- Para abrir el sobre interior, sostenerlo suavemente y cortarlo circularmente alrededor del implante.
- Para retirar el implante, cogerlo suavemente con la ayuda de unas pinzas y colocarlo en la zona estéril.

En cualquier caso, si el implante se cae debe ser desechado adecuadamente.

Una vez que se ha producido la resección del tumor, que la anatomía patológica del tumor es confirmada y la hemostasia es obtenida, se pueden colocar hasta 8 implantes para cubrir lo más posible la cavidad de resección. Se considera aceptable una ligera superposición entre los implantes. Pueden utilizarse los implantes seccionados por la mitad, pero si son más de dos partes, deben ser eliminados en contenedores de desechos biopeligrosos. La celulosa oxidada regenerada puede ser colocada sobre los implantes para fijarlos a la superficie de la cavidad. Después de la colocación de los implantes, la cavidad de resección debe estar irrigada y la duramadre debe cerrarse de forma impermeable.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser desechado de acuerdo con los requerimientos locales para materiales biopeligrosos.

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

Guilford Pharmaceutical Limited.  
193 Sparrows Herne, Bushey Health.  
Hertfordshire, W02 1AJ, Reino Unido.

**8. NÚMERO DE  
AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

62.745.

**9. FECHA DE  
LA PRIMERA  
AUTORIZACIÓN.**

Octubre 1999.

**10. PRESENTACIONES  
Y PRECIO**

Gliadel® envase con 8 implantes (CN. 817072) PVL 8864,93 €, PVP + IVA 9263,06 €, CON RECETA MÉDICA. USO HOSPITALARIO.

**11. FECHA DE LA  
REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 1999.

**COMERCIALIZADO POR**

Laboratorios Pensa. Avda Mare de Déu de Montserrat, 215. 08041 Barcelona. © Laboratorios Pen S.A. 2003