

## FICHA TÉCNICA

### NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GLIADEL<sup>®</sup> 7,7 mg, implante

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante de GLIADEL<sup>®</sup> Implante contiene 7,7 mg de carmustina.

### FORMA FARMACÉUTICA

Implante

### DATOS CLÍNICOS

#### Indicaciones terapéuticas

GLIADEL<sup>®</sup> Implante está indicado como terapia adyuvante en cirugía y radiación para pacientes con gliomas malignos de alto grado y de nuevo diagnóstico.

GLIADEL<sup>®</sup> Implante está indicado para utilizarlo como terapia adyuvante en cirugía en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual esté indicada la resección quirúrgica.

#### Posología y forma de administración

Para utilizar intralesionalmente sólo en adultos.

Cada unidad de GLIADEL<sup>®</sup> Implante 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 un máximo de ocho implantes si el tamaño y la forma de la cavidad de resección lo permite. Pueden utilizarse implantes seccionados por la mitad, pero los implantes fraccionados en más de dos partes, deben ser eliminados en contenedores apropiados para desechos biopeligrosos. (Ver “Instrucciones de uso, manipulación y desecho”).

Se recomienda proceder a colocar los implantes directamente del envase interior estéril del producto a la cavidad de resección. Se pueden colocar apósitos de oxixelulosa sobre los implantes para fijarlos a la superficie de la cavidad. (Ver “Instrucciones de uso, manipulación y desecho”).

#### Contraindicaciones

GLIADEL<sup>®</sup> Implante está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al principio activo, carmustina, o a cualquiera de los excipientes de GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

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

Los pacientes sometidos a craneotomía por glioblastoma e implantación de GLIADEL® Implante, 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® Implante, se han descrito casos de efecto de masa intracerebral que no responde a los corticosteroides, incluido un caso de hernia cerebral. En los pacientes tratados con GLIADEL® Implante debe realizarse un control meticuloso del edema cerebral/hipertensión intracraneal, con la consecuente utilización de corticoides (ver “Reacciones adversas”). Las pérdidas de líquido cefalorraquídeo han sido más frecuentes en pacientes tratados con GLIADEL® Implante. Se debe prestar atención en la obtención de un cierre impermeable de la duramadre y en el tratamiento tópico de la herida (ver “Reacciones adversas”).

El desarrollo de edema cerebral con efecto de masa (debido a recurrencia del tumor, infección intracraneal, o necrosis) puede necesitar re-intervención y, en algunos casos, retirada de los implantes de GLIADEL® Implante o sus restos.

Se debe evitar la comunicación entre la cavidad de resección quirúrgica y el sistema ventricular, para impedir que los implantes se desplacen al sistema ventricular y puedan producir hidrocefalia obstructiva. Si existe una comunicación mayor que el diámetro del implante, esta se debe cerrar previamente a la implantación de GLIADEL® Implante.

La tomografía computerizada y la resonancia magnética pueden mostrar un incremento en la densidad del tejido cerebral que rodea la cavidad de resección después de la colocación de las unidades de GLIADEL® Implante. Este aumento podría reflejar edema e inflamación causados por GLIADEL® Implante, o progresión del tumor.

## **Interacción con otras medicaciones y otras formas de interacción**

Las interacciones de GLIADEL® Implante con otros fármacos o quimioterapia no han sido evaluadas formalmente.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo:**

No existen estudios de GLIADEL® Implante en mujeres embarazadas, ni estudios que evalúen la toxicidad de GLIADEL® Implante sobre la reproducción. Cuando se administra de forma sistémica la carmustina, el principio activo de GLIADEL® Implante, puede tener efectos genotóxicos y afectar de forma negativa al desarrollo fetal. Por lo tanto GLIADEL® Implante, normalmente, no debe ser administrado a la mujer embarazada. No obstante, si aun así se considera indicada la utilización de GLIADEL® Implante durante el embarazo debe informarse a la 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® Implante. En el caso de pacientes que se queden embarazadas durante el tratamiento con GLIADEL® Implante, deberá considerarse la posibilidad de solicitar consejo genético.

### **Lactancia:**

Se desconoce si los componentes de GLIADEL® Implante se excretan por la leche materna. Dado que algunos fármacos se eliminan por leche materna y debido al posible riesgo de reacciones adversas graves de la carmustina en lactantes, está contraindicada la lactancia.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No han sido observados efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, no se recomienda conducir tras el tratamiento.

## **Reacciones adversas**

El espectro de reacciones adversas observadas en pacientes con gliomas de alto grado de nuevo diagnóstico y gliomas malignos recurrentes se correspondió con el observado en pacientes sometidos a craneotomía por glioma maligno.

### Primera Cirugía

Los siguientes datos corresponden a las reacciones adversas más frecuentes observadas en el 5% o más de los 120 pacientes con glioma maligno de nuevo diagnóstico tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante durante la realización de los ensayos clínicos.

### Reacciones adversas frecuentes observadas en > 5% de pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante en Primera Cirugía

<b>Órgano</b>		<b>Reacciones Adversas (%)</b>
Sistémico	≥10%	Empeoramiento, dolor de cabeza , astenia, infección, fiebre, dolor
	1-<10%	Dolor abdominal, dolor de espalda, edema facial, dolor torácico, absceso, lesión accidental
Sistema cardiovascular	≥10%	Tromboflebitis profunda
	1-<10%	Embolismo pulmonar, Hemorragia
Aparato digestivo	≥10%	Náuseas, vómitos, estreñimiento
	1-<10%	Diarrea
Sistema endocrino	1-<10%	Diabetes mellitus
Desórdenes metabólicos y nutricionales	≥10%	Cicatrización anormal
	1-<10%	Edema periférico
Sistema nervioso	≥10%	Hemiplejía, convulsiones, confusión, edema cerebral, afasia, depresión, somnolencia, alteraciones del habla
	1-<10%	Amnesia, hipertensión intracraneal, desórdenes de la personalidad, ansiedad, parálisis facial, neuropatía, ataxia, hipoestesia, parestesia, trastornos del pensamiento, deambulación anormal, mareo, convulsiones tipo “grand mal”, alucinaciones, insomnio, temblor
Sistema respiratorio	1-<10%	Neumonía
Piel y faneras	≥10%	Erupción, alopecia
Órganos sensoriales	1-<10%	Edema conjuntival, visión anormal, alteraciones del campo visual
Aparato genitourinario	1-<10%	Infección del tracto urinario, incontinencia urinaria

≥10% : *muy frecuentes* y 1-<10% : *frecuentes*

Apareció hipertensión intracraneal más frecuentemente en los pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante que en los que recibieron placebo (9,2% frente a 1,7%), siendo un hallazgo tardío

coincidente con la recurrencia del tumor y se consideró poco probable su asociación con el uso de GLIADEL® Implante (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Las pérdidas de líquido cefalorraquídeo fueron más comunes en pacientes tratados con GLIADEL® Implante que en pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, no aumentaron las infecciones intracraneales ni otras anomalías de cicatrización (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Cirugía en Enfermedad Recurrente

Se observaron los siguientes efectos adversos después de la operación en el 4% o más de los 110 pacientes tratados con GLIADEL® Implante en cirugía recurrente en un ensayo clínico controlado. Sólo se listan los efectos más comunes del grupo que recibió GLIADEL® Implante, con la excepción de los efectos sobre el sistema nervioso, ya que existe la posibilidad de que los implantes con placebo puedan ser la causa.

Estos efectos adversos, o bien no estaban presentes antes de la operación o bien empeoraron después de la operación durante el periodo de seguimiento. El periodo de seguimiento fue de hasta 71 meses.

#### Reacciones adversas frecuentes observadas en $\geq 4\%$ de pacientes tratados con GLIADEL® Implante en Cirugía Recurrente

Órgano		Reacciones Adversas (%)
Sistémico	$\geq 10\%$	Fiebre
	1-<10%	Infección, dolor
Sistema cardiovascular	1-<10%	Tromboflebitis profunda, Embolismo pulmonar
Aparato digestivo	1-<10%	Náuseas, náuseas y vómitos, moniliasis oral
Sistema linfático y hematológico	1-<10%	Anemia
Desórdenes metabólicos y nutricionales	$\geq 10\%$	Cicatrización anormal
	1-<10%	Hiponatremia
Sistema nervioso	$\geq 10\%$	Convulsiones, hemiplejía, dolor de cabeza, somnolencia, confusión
	1-<10%	Afasia, estupor, edema cerebral, hipertensión intracraneal, meningitis o absceso
Aparato respiratorio	1-<10%	Neumonía
Piel y faneras	1-<10%	Erupción
Aparato genitourinario	$\geq 10\%$	Infección del tracto urinario

Las siguientes reacciones adversas, no listadas en la anterior tabla, se observaron en menos del 4% pero al menos en el 1% de los pacientes tratados con GLIADEL® Implante en todos los estudios. Los efectos listados, o bien no estaban presentes antes de la operación o empeoraron después de la operación. No es posible determinar si GLIADEL® Implante fue la causa de dichos efectos.

Reacciones adversas frecuentes observadas en 1% - 4% de pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante

<b>Órgano</b>		<b>Reacciones Adversas (%)</b>
Sistémico	1-<10%	Edema periférico, dolor de cuello, lesión accidental, dolor de espalda, reacción alérgica, astenia, dolor torácico, sepsis
Sistema cardiovascular	1-<10%	Hipertensión, hipotensión
Aparato digestivo	1-<10%	Diarrea, estreñimiento, disfagia, hemorragia gastrointestinal, incontinencia fecal
Sistema linfático y hematológico	1-<10%	Trombocitopenia, leucocitosis
Desórdenes nutricionales y metabólicos	1-<10%	Hiponatremia, hiperglicemia, hipocalcemia
Sistema musculoesquelético	1-<10%	Infección
Sistema nervioso	1-<10%	Hidrocefalia, depresión, trastornos del pensamiento, ataxia, mareo, insomnio, hemiplejía, coma, amnesia, diplopia, reacción paranoide
	0,1-<1%	Hemorragia cerebral, infarto cerebral
Sistema respiratorio	1-<10%	Infección, neumonía por aspiración
Piel y faneras	1-<10%	Erupción
Sentidos especiales	1-<10%	Alteración visual, dolor ocular
Sistema genitourinario	1-<10%	Incontinencia urinaria

Las siguientes cuatro categorías de efectos adversos están posiblemente relacionadas con el tratamiento con GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

Convulsiones:

En el ensayo realizado en primera cirugía, la incidencia de convulsiones en los cinco primeros días después de la implantación fue del 2,5% en el grupo tratado con GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

En un ensayo clínico en enfermedad recurrente, la incidencia de convulsiones después de la operación fue 19% en pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante. En este estudio, 12/22 (54%) de los pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante experimentaron el inicio de las convulsiones o el empeoramiento de las existentes durante los cinco primeros días después de la operación. La mediana del inicio de las convulsiones o del empeoramiento de las existentes después de la operación fue 3,5 días en los pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

Edema cerebral:

El desarrollo de un edema cerebral con efecto de masa (debido a recurrencia del tumor, infección intracraneal, o necrosis) puede obligar a una reintervención y, en algunos casos, a la retirada de GLIADEL<sup>®</sup> Implante o sus restos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Anormalidades en la cicatrización:

Se han registrado las siguientes anomalías en la cicatrización en ensayos clínicos de GLIADEL<sup>®</sup> Implante: dehiscencia de la herida, retraso en la cicatrización de la herida, efusiones subdurales, subgaleales o a través de la sutura, y pérdidas de líquido cefalorraquídeo.

En el ensayo realizado en primera cirugía, las pérdidas de líquido cefalorraquídeo ocurrieron en un 5% de las personas que recibieron GLIADEL<sup>®</sup> Implante. Durante la cirugía, se debe obtener un

cierre impermeable de la duramadre para minimizar el riesgo de pérdida de líquido cefalorraquídeo. (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Infección intracraneal:

En un ensayo clínico en primera cirugía, la incidencia de absceso cerebral o meningitis fue del 5% en pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

En cirugía de la enfermedad recurrente, la incidencia de absceso cerebral o meningitis fue del 4% en pacientes tratados con GLIADEL<sup>®</sup> Implante.

En un estudio clínico publicado, se ha registrado la formación de quistes después del tratamiento con GLIADEL<sup>®</sup> Implante. Esta reacción ocurrió en el 10% de los pacientes observados en el estudio, sin embargo, la formación de quistes es posible tras la resección de un glioma maligno.

#### **Sobredosificación**

No procede.

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **Lista de excipientes**

Polifeprosan 20

#### **Incompatibilidades**

No se conocen.

#### **Período de validez**

3 años.

#### **Precauciones especiales de conservación**

Almacenar en congelador a una temperatura de -20° C o inferior.

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.

#### **Naturaleza y contenido del recipiente**

GLIADEL<sup>®</sup> Implante está disponible en una caja que contiene 8 implantes. Cada implante está acondicionado de forma individual en 2 sobres de aluminio laminado.

#### **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.

Las unidades de GLIADEL® Implante deben ser manipuladas con cuidado. Los sobres que contienen GLIADEL® Implante 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. En cualquier caso, si se cae un implante, éste debe ser desechado adecuadamente.

Instrucciones para abrir los sobres 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 cavidad de resección.

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

Una vez que se ha realizado la resección del tumor, que la anatomía patológica del tumor ha sido confirmada y la hemostasia 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 implantes seccionados por la mitad, pero si están fragmentados en más de dos partes, deben ser eliminados en contenedores de desechos biopeligrosos.

Pueden colocarse tiras de apósito de oxichelulosa 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 implante no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales para materiales biopeligrosos.

**TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MGI PHARMA LIMITED  
193 Sparrows Herne, Bushey Health  
Hertfordshire, W02 1AJ, Reino Unido

**NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.745

**FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN**

Octubre 1999

**FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2005

## **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Uso hospitalario.

## **CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

No financiado.

## **PRESENTACIÓN Y PRECIOS**

GLIADEL<sup>®</sup> 7,7 mg, implante, envase de 8 implantes: PVP =8.367,65€ PVP +IVA =8.702,36€.

Comercializado por: Laboratorios Dr. Esteve, S.A