



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CARMUSTINE

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Nitrosoureas.

**Código ATC:** L01AD01

### 3.1. Farmacodinamia

Carmustine es un agente antineoplásico alquilante de la clase de las nitrosoureas, actúa inhibiendo la replicación del ADN, la transcripción del ARN, y la función del ácido nucleico. Posee 2 grupos cloroetilo que alquilan los ácidos nucleicos y las proteínas celulares formando entrecruzamientos de ADN-ADN ó ADN-proteína. Durante la descomposición con Carmustine, también se forman isocianatos que pueden reaccionar con residuos de proteínas de lisina. Se ha demostrado que el isocianato 2-cloroetilo de Carmustine inhibe la reparación de roturas de la cadena del ADN, por lo que la alquilación y la carbamoylación contribuyen al mecanismo de acción de las nitrosoureas. Las nitrosoureas pueden eliminar a las células en cualquier fase del ciclo celular. La resistencia cruzada con otros agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, es muy común.

### 3.2. Farmacocinética

Carmustine no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por lo que se administra por vía parenteral. El fármaco se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos corporales, incluyendo la leche materna y el cerebro. Las concentraciones en el sistema nervioso central por lo general son el 50% de las concentraciones plasmáticas. La Carmustine se metaboliza en el hígado, la Carmustine y sus metabolitos se excretan por el riñón en 96 horas, el 60% se excreta inalterado. El resto se excreta en forma de dióxido de carbono por los pulmones. Una pequeña porción se excreta en las heces. El fármaco se acumula en hígado y tejido adiposo, la farmacocinética de Carmustine parece similar con las altas dosis utilizadas para el trasplante de médula ósea o con las dosis estándar usadas para el mieloma u otros tumores.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

La Carmustine, cuando se administra sistémicamente, tiene efectos embriotóxicos, genotóxicos y carcinogénicos y puede causar degeneración testicular en varios modelos animales.

### 4. INDICACIONES

- Terapia paliativa como agente único, o en terapia combinada establecida con otros agentes quimioterapéuticos en: Tumores cerebrales-glioblastomas, glioma de base del cerebro, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma y tumor metastásico cerebral.
- Mieloma múltiple en combinación con Prednisona.
- Enfermedad de Hodking como terapia secundaria.
- Linfoma no Hodking como terapia secundaria.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

Adultos: 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa cada seis semanas. Dosis única o dosis divididas en inyecciones diarias de 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> durante 2 días sucesivos. 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.

#### 5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

#### 5.3. Poblaciones especiales.

##### Pacientes 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.

##### Población pediátrica:

No está indicado para este grupo de pacientes.

##### Insuficiencia renal y hepática:

Se aconseja precaución cuando se administra en estos pacientes.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Después de la reconstitución con diluyente estéril y de la dilución con agua para inyección, 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.

Se debe evitar la exposición accidental a la Carmustine durante su preparación, manejo y administración. Se recomienda el uso de traje, guantes y lentes de protección. Si hay exposición de ojos o piel, estos deben enjuagarse copiosamente y a fondo con agua.

Durante la administración IV se debe evitar la extravasación de Carmustine, debido a que es muy irritante. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar una reacción en el lugar de la inyección durante el tratamiento con este fármaco.

La administración IM y subcutánea de Carmustine se deben evitar debido a que provoca dolor severo e irritación en el sitio de la inyección.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### **Neoplasmas benignos, malignos, y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)**

Frecuentes: Leucemias agudas, displasias de médula ósea; con uso a largo plazo.

#### **Infecciones e infestaciones**

Moniliasis oral

#### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Frecuente: Anemia.

Muy frecuente: trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia, neutropenia.

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Potencial emético:  $> 250 \text{ mg/m}^2$  alto;  $< 250 \text{ mg/m}^2$  alto-moderado. Náuseas y vómitos severos, empiezan en las 2 - 4 h de la administración y duran hasta 4-6 h.

Frecuentes: Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

### **Trastornos hepatobiliares**

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 del metabolismo y de la nutrición**

Cicatrización anormal, hiponatremia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Raras: Toxicidad renal (por acumulación de dosis  $<1,000 \text{ mg/m}^2$ ).

### **Trastornos cardiovasculares**

Frecuente: Tromboflebitis profunda, embolismo pulmonar, dolor torácico, taquicardia sinusal.

Raras: Trastorno veno-oclusivo (terapia con altas dosis).

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuente: Ataxia, mareos, dolor de cabeza.

Frecuente: Encefalopatía (terapias con dosis elevadas y dosis limitadas).

Frecuencia desconocida: Dolor muscular, "status epilepticus", convulsiones, ataque de epilepsia.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con terapia prolongada y dosis acumuladas  $> 1400 \text{ mg/m}^2$ ) Neumonitis (en dosis  $> 450 \text{ mg/m}^2$ ).

Raras: Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuencia desconocida: riesgo de extravasación: vesicante

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  $<1-2 \text{ h}$ ), reacción en la zona de la inyección.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción de hipersensibilidad.

### **Trastornos oculares**

Muy frecuente: Toxicidades oculares, enrojecimiento conjuntival transitorio y visión borrosa, hemorragias en la retina.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raras: Ginecomastia.  
Frecuencia desconocida: Infertilidad, teratogénesis.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Fiebre, infección, dolor

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El uso concomitante con cimetidina provoca un aumento de toxicidad medular de la Carmustine, por lo tanto, se debe evitar esta combinación.

El uso conjunto con fenobarbital disminuye la actividad antineoplásica de Carmustine. Sin embargo, no se ha detectado interacción con fenitoina, dexametasona o metilprednisolona.

La anfotericina B aumenta la actividad de Carmustine mediante la rotura de la membrana de la célula del tumor, permitiendo el aumento de la absorción de Carmustine.

Administrar vacunas juntamente con Carmustine, disminuye la respuesta inmune del paciente sobre todo en inmunocomprometidos. Además, los pacientes sometidos a terapia antineoplásica deben evitar el contacto con personas que hayan recibido recientemente la vacuna antipoliomielítica oral.

Los efectos trombocitopénicos de la Carmustine, puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben concomitantemente anticoagulantes, AINES, inhibidores de plaquetas, ASA, cloruro de estroncio y otros agentes trombóticos.

Carmustine como agente antineoplásico puede disminuir la absorción de los comprimidos de digoxina, por lo cual se debe vigilar estrechamente a los pacientes en tratamiento con este fármaco por la pérdida de eficacia clínica de la digoxina.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Producto de uso delicado que debe ser administrado en pacientes hospitalizados y exclusivamente por médicos con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Durante la aplicación del producto y hasta 7 días después, debe controlarse al paciente y mantenerse estricta vigilancia de las funciones hematopoyéticas, renal, pulmonar, visual y del sistema nervioso central. La administración intravenosa debe ser con sumo cuidado evitando la extravasación, ya que el fármaco posee notable toxicidad local.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La toxicidad sobre la médula ósea es acumulativa por lo que debe ajustarse la dosis en base al conteo sanguíneo.

La toxicidad pulmonar está relacionada con la dosis acumulativa por lo que la misma no debe exceder a 1200 mg/m<sup>2</sup>.

Puede producirse una toxicidad pulmonar inducida por Carmustine (fibrosis pulmonar) durante el tratamiento, especialmente en pacientes con disminución de la función pulmonar (es decir, con capacidad vital forzada basal (FVC) < 70% del valor normal). La toxicidad pulmonar retardada puede ocurrir años después del tratamiento, y puede provocar la muerte, especialmente en pacientes tratados durante la infancia.

Carmustine es una sustancia de elevada toxicidad, especialmente a nivel de la médula ósea, la mielo supresión es retardada, los niveles más bajos de granulocitos aparecen entre la 4ta y 7ma semana, mientras que los niveles más bajos de plaquetas aparecen entre la 3era y la 5ta semana. También produce toxicidad gastrointestinal, renal, pulmonar y local. Los pacientes con antecedentes de capacidad pulmonar disminuida están en especial riesgo.

Los pacientes con una infección activa deben ser tratados antes de recibir Carmustine, y la dosis debe reducirse o interrumpirse en pacientes que desarrollan este tipo de infecciones.

Las inyecciones intramusculares no deben ser administradas a pacientes con recuentos de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> que estén recibiendo Carmustine ya que pueden causar sangrado o hematomas debido a la trombocitopenia inducida.

Como los efectos mielosupresores de la Carmustine pueden aumentar el riesgo de infección o sangrado, el trabajo odontológico se debe retrasar hasta que los recuentos de sangre hayan vuelto a la normalidad. Los pacientes, especialmente aquellos con enfermedades dentales, deben ser instruidos en una higiene oral adecuada, incluyendo precaución en el uso de cepillos de dientes, hilo dental y palillos dentales.

### 8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con deterioro de la función pulmonar, hepática, renal, leucopenia, trombocitopenia y anemia severa.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Pacientes con una historia de varicela zoster, otras infecciones por herpes (por ejemplo, herpes simple), u otras infecciones virales.  
Administración de vacunas de virus vivos.

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

Debido a lo cuidadoso que debe ser el uso de Carmustine, no se han producido casos de sobredosis.

#### 10.2. Tratamiento

Debe estar encaminado a brindar tratamiento de soporte y sintomático al paciente en medio hospitalario.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.  
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

