



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CARMUSTINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Código ATC: L01AD01.

3.1. Farmacodinamia

Carmustina 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 carmustina, también se forman isocianatos que pueden reaccionar con residuos de proteínas de lisina. Se ha demostrado que el isocianato 2-cloroetilo de carmustina inhibe la reparación de roturas de la cadena del ADN, por lo que la alquilación y la carbamoilación 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

Absorción

Carmustina no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por lo que se administra por vía parenteral.

Distribución

La carmustina administrada por vía intravenosa se degrada rápidamente, sin que quede sustancia intacta detectable después de 15 minutos. Debido a la buena liposolubilidad y a la falta de ionización al pH fisiológico, la carmustina atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Las concentraciones de radiactividad en el líquido cefalorraquídeo son al menos un 50 % superior que las medidas de forma simultánea en plasma. La cinética de la carmustina en humanos se caracteriza por seguir un modelo de dos cámaras. Después de la perfusión intravenosa durante 1 hora, la concentración plasmática de carmustina desciende de forma bifásica. La vida media α es de 1 - 4 minutos y la vida media β es de 18 - 69 minutos.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Biotransformación

La carmustina se metaboliza en el hígado, dando como resultado metabolitos activos, los cuales son los responsables de la actividad antineoplásica y tóxica.

Eliminación

Aproximadamente, el 60 - 70% de la dosis total se excreta inalterada en la orina en 96 horas y alrededor del 10% en forma de CO₂ con la respiración, una pequeña porción se excreta en las heces. El fármaco se acumula en hígado y tejido adiposo, la farmacocinética de carmustina 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

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. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial: La dosis recomendada de carmustina en monoterapia en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200 mg/m² por vía intravenosa cada 6 semanas. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis o dividirse en perfusiones diarias, de 75 a 100 mg/m², en dos días consecutivos.

Cuando carmustina se utiliza en combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que está agotada la reserva de médula ósea, las dosis se deben ajustar en función del perfil hematológico del paciente.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se debe administrar un nuevo ciclo de carmustina hasta que los elementos circulantes de la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000/mm³, leucocitos por encima de 4.000/mm³), y esto ocurre, en general, en seis semanas. Se debe controlar el recuento celular sanguíneo con frecuencia y no se deben administrar ciclos repetidos 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. Se sugiere el siguiente esquema como guía para el ajuste de la dosis:

Nadir después de una dosis previa		Porcentaje de dosis previa a administrar
Leucocitos/mm ³	Plaquetas/mm ³	
> 4.000	> 100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
< 2.000	< 25.000	50%

En los casos en que el nadir de leucocitos y plaquetas después de la dosis inicial no se encuentre en la misma fila (p. ej., leucocitos > 4.000 y plaquetas < 25.000), se utilizará el valor correspondiente al porcentaje más bajo de la dosis previa (p. ej., si el valor de plaquetas es < 25.000, se debe administrar un máximo del 50% de la dosis previa). No hay límites para el periodo de aplicación del tratamiento con carmustina. En caso de que el tumor siga siendo incurable o de que aparezcan reacciones adversas graves o intolerables, se debe suspender el tratamiento con carmustina.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis de carmustina si la filtración glomerular está disminuida.

Insuficiencia hepática

Se aconseja precaución cuando se administra en estos pacientes. La función hepática debe ser monitorizada.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No está indicado para pacientes de este grupo etario.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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 carmustina 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 carmustina, 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.

En ningún caso, se debe administrar por vía IM o vía subcutánea debido a que carmustina provoca dolor severo e irritación en el sitio de la inyección.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Moniliasis oral.

Frecuencia no conocida: Infecciones oportunistas (incluidos casos mortales).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: Leucemia aguda, displasia de médula ósea; con uso a largo plazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Mielosupresión (trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia, neutropenia).

Frecuentes: Anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia e hipofosfatemia)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Ataxia, mareo, dolor de cabeza, pérdida del equilibrio, incoordinación.

Frecuentes: Encefalopatía (terapias con dosis elevadas y dosis limitantes).

Frecuencia no conocida: Dolor muscular, convulsiones, ataque de epilepsia, crisis tónico-clónicas.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Toxicidad ocular, enrojecimiento conjuntival transitorio y visión borrosa por hemorragia retiniana.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Hipotensión, debido al contenido en alcohol del disolvente (tratamiento dosis-altas).

Frecuencia no conocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Flebitis.

Frecuentes: Tromboflebitis profunda, embolismo pulmonar, dolor torácico.

Raras: Enfermedad venoclusiva (terapia con altas dosis).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con terapia prolongada y dosis acumuladas > 1400 mg/m²), neumonitis (en dosis > 450 mg/m²).

Raras: Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas y vómitos severos, empiezan en las 2 - 4 h de la administración y duran hasta 4 - 6 h.

Frecuentes: Anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatotoxicidad, reversible, tardía hasta 60 días después de la administración (terapias con dosis elevadas o dosis limitantes), manifestadas por: aumento reversible de la bilirrubina, aumento reversible de la fosfatasa alcalina y aumento reversible de la SGOT.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Dermatitis con el uso tópico, que mejora al reducir la concentración del producto combinado, hiperpigmentación transitoria en caso de contacto accidental con la piel, palidez.

Frecuentes: Alopecia, rubefacción (debido al contenido en alcohol del disolvente; aumenta con tiempos de administración < 1 - 2 h), reacción en la zona de inyección.

Frecuencia no conocida: Riesgo de extravasación: vesicante, cicatrización anormal.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Toxicidad renal (por acumulación de dosis < 1,000 mg/m²).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Frecuencia no conocida: Infertilidad, teratogénesis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Fiebre, infección, dolor.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Fenobarbital: El uso conjunto con fenobarbital disminuye la actividad antineoplásica de carmustina. Sin embargo, no se ha detectado interacción con fenitoína, dexametasona o metilprednisolona.

Anfotericina B: Aumenta la actividad de carmustina mediante la rotura de la membrana de la célula del tumor, permitiendo el aumento de la absorción de carmustina.

Administrar vacunas juntamente con carmustina, 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 carmustina, puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben concomitantemente anticoagulantes, AINES, inhibidores de plaquetas, ASA, cloruro de estroncio y otros agentes trombóticos.

Carmustina 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.

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 1.200 mg/m².

Puede producirse una toxicidad pulmonar inducida por carmustina (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.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Carmustina es una sustancia de elevada toxicidad, especialmente a nivel de la médula ósea, la mielosupresión 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 carmustina, 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 $< 50.000/\text{mm}^3$ que estén recibiendo carmustina ya que pueden causar sangrado o hematomas debido a la trombocitopenia inducida.

Como los efectos mielosupresores de la carmustina 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 ha establecido el uso seguro en el embarazo, por lo que se debe sopesar con cuidado el beneficio frente al riesgo de toxicidad. La carmustina es embriotóxica en ratas y conejos y teratógena en ratas cuando se administra en dosis equivalentes a la dosis humana. Si se utiliza carmustina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando (recibiendo) carmustina, la paciente debe ser informada del riesgo posible para el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si carmustina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Carmustina está contraindicada durante la lactancia y hasta siete días después del tratamiento. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta al menos seis meses tras finalizar el tratamiento.

La carmustina puede afectar a la fertilidad masculina. Se indicará a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carmustina y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe informar a los hombres del riesgo posible de infertilidad e indicarles que soliciten información sobre fertilidad/planificación familiar antes del tratamiento con carmustina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de carmustina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad de alcohol presente en estos medicamentos pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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.
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.
Embarazo y lactancia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Debido a lo cuidadoso que debe ser el uso de carmustina, aun no se han producido casos de sobredosis. El síntoma principal de la sobredosis es la mielosupresión. Además, se pueden producir las siguientes reacciones adversas graves: Necrosis hepática, neumonitis intersticial, encefalomiелitis.

10.2. Tratamiento

Debe estar encaminado a brindar tratamiento de soporte y sintomático al paciente en un medio hospitalario. No se dispone de ningún antídoto específico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022