

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Carmustina Obvius 100 mg, pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de carmustina.

Após reconstituição e diluição (ver secção 6.6), um ml da solução contém 3,3 mg de carmustina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ampola de solvente contém 3 ml de etanol anidro (o equivalente a 2,37 g).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

Pó: pó ou liofilizado branco ou esbranquiçado.

Solvente: líquido transparente incolor.

O pH e a osmolaridade das soluções prontas a utilizar para perfusão são:

pH 4,0 a 5,0 e 385-397 mOsm/l (se diluídas com solução para injetáveis de glicose 50 mg/ml [5 %]) e

pH 4,0 a 6,8 e 370-378 mOsm/l (se diluídas com solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml [0,9 %]).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carmustina é eficaz nas seguintes neoplasias malignas como agente único ou em combinação com outros agentes antineoplásicos e/ou outras medidas terapêuticas (radioterapia, cirurgia):

- tumores cerebrais (glioblastoma, gliomas do tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma e ependimoma), metástases cerebrais;
- terapêutica secundária no linfoma não-Hodgkin e doença de Hodgkin.
- Tumores do trato gastrointestinal,
- Melanoma maligno em combinação com outras drogas antineoplásicas
- tratamento condicionante antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) no caso de doenças hematológicas malignas (doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin).

4.2 Posologia e modo de administração

O Carmustine Obvius só pode ser administrado por especialistas com experiência no domínio da quimioterapia e sob supervisão médica apropriada

Posologia

Doses iniciais

A dose recomendada de Carmustine Obvius como agente único em doentes sem experiência prévia de tratamento é de 150 a 200 mg/m² por via intravenosa a cada 6 semanas. Esta dose pode ser administrada como dose única ou dividida em perfusões diárias, como 75 a 100 mg/m², em dois dias sucessivos.

Quando o Carmustine Obvius é utilizado em associação com outros medicamentos mielossupressores ou em doentes nos quais a reserva de medula óssea se encontra esgotada, as doses devem ser ajustadas de acordo com o perfil hematológico do doente, como se mostra abaixo.

Monitorização e doses subsequentes

O tratamento seguinte com Carmustine Obvius não deve ser administrado até que os elementos circulantes do sangue tenham regressado a níveis aceitáveis (plaquetas acima de 100 000/mm³, leucócitos acima de 4000/mm³), o que geralmente ocorre em seis semanas. Os hemogramas devem ser monitorizados frequentemente e os ciclos repetidos não devem ser administrados antes das seis semanas devido a toxicidade hematológica retardada.

As doses subsequentes à dose inicial devem ser ajustadas de acordo com a resposta hematológica do doente à dose anterior, tanto em monoterapia como em terapêuticas de associação com outros medicamentos mielossupressores. O seguinte cronograma é sugerido como guia para o ajuste de dosagem:

Quadro 1

<i>Nadir após dose anterior</i>		<i>Percentagem da dose anterior a administrar</i>
<i>Leucócitos/mm³</i>	<i>Plaquetas/mm³</i>	
>4 000	>100 000	100%
3000 – 3999	75 000 - 99 999	100%
2 000 – 2 999	25 000 - 74 999	70%
<2 000	<25 000	50%

Nos casos em que o nadir após a dose inicial não cai na mesma linha para leucócitos e plaquetas (por exemplo, leucócitos > 4000 e plaquetas < 25 000), deve ser utilizado o valor que corresponda à percentagem mais baixa da dose anterior (por exemplo, para plaquetas < 25 000 deve administrar-se um máximo de 50 % da dose anterior).

Não existem limites para o período de aplicação da terapêutica com carmustina. Caso o tumor permaneça incurável ou surjam reações adversas graves ou intoleráveis, a terapêutica com carmustina deve ser descontinuada.

Tratamento condicionante antes de TCPH

A carmustina é administrada em conjunto com outros agentes quimioterapêuticos em indivíduos com doenças hematológicas malignas antes de TCPH, numa dosagem de 300 a 600 mg/m² por via intravenosa.

Populações especiais

População pediátrica

A carmustina não pode ser utilizada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.3).

Idosos

Em geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser cautelosa, iniciando-se normalmente no limite inferior da gama de dosagens, de modo a refletir a maior frequência da diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e tomando em consideração doenças concomitantes ou terapêutica com outros medicamentos. Como os doentes idosos têm uma maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, devem ser tomadas precauções na seleção da dose, devendo monitorizar-se a taxa de filtração glomerular de modo a reduzir-se a dose de acordo com a mesma.

Compromisso renal

Para doentes com insuficiência renal, a dose de Carmustine Obvius deve ser reduzida se a taxa de filtração glomerular for reduzida.

Modo de administração

O Carmustine Obvius destina-se a ser utilizado por via intravenosa após reconstituição e posterior diluição.

Ao reconstituir o pó com o solvente, é necessário preparar uma solução adicionando mais 27 ml de água para injetáveis. A reconstituição e a diluição, de acordo com as recomendações, resultam numa solução-mãe transparente, incolor a amarela clara que deve ser ainda diluída com 500 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou solução para injetáveis de glicose 50 mg/ml (5 %).

A solução para perfusão resultante pronta a utilizar deve ser administrada imediatamente por perfusão intravenosa durante um período de uma a duas horas, devendo ser protegida da luz. A duração da perfusão não deve ser inferior a uma hora, caso contrário, provoca ardor e dor na área da injeção. A área injetada deve ser monitorizada durante a administração.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras nitrosoureas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Depressão grave da medula óssea.

Insuficiência renal grave (terminal)

Crianças e adolescentes

Amamentação

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A toxicidade pulmonar, caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose, ocorre com uma frequência que vai até 30 %. Esta pode ocorrer num prazo de 3 anos de terapêutica e parece estar relacionada com doses cumulativas de 1200-1500 mg/m², estando associada a uma maior probabilidade de fibrose pulmonar. Os fatores de risco incluem tabagismo, presença de uma doença respiratória, anomalias radiográficas pré-existentes, irradiação torácica sequencial ou concomitante e associação com outros agentes causadores de lesões pulmonares. Devem ser realizados estudos de valor de referência de linha de base da função pulmonar e radiografia torácica, juntamente com testes de função pulmonar frequentes durante o tratamento. Os doentes com uma linha de base inferior a 70 % da capacidade vital forçada prevista (CVF) ou capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) estão particularmente em risco.

Foi registado um risco acrescido de toxicidade pulmonar com o tratamento condicionante e TCPH em mulheres. Até agora, este risco acrescido encontra-se associado com o tratamento em si, incluindo o tratamento condicionante, sem carmustina (p. ex., irradiação de corpo inteiro (TBI) ou bussulfano e ciclofosfamida) ou com carmustina (BEAM: carmustina, etoposido, citarabina e melfalano; ou CBV: ciclofosfamida, carmustina e etoposido).

O tratamento de carmustina em doses elevadas (especialmente com 600 mg/m²) antes do transplante de células estaminais hematopoéticas tem demonstrado um aumento do risco da incidência e gravidade de toxicidades pulmonares. Por este motivo, em doentes com outros fatores de risco de toxicidades pulmonares, a administração de carmustina deve ser ponderada face aos riscos.

Durante o tratamento com carmustina em doses elevadas, ocorre um aumento do risco e da gravidade de infeções, de toxicidade cardíaca, hepática, gastrointestinal e renal, de doenças do sistema nervoso e de anomalias nos níveis de eletrólitos (hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

Os doentes com comorbidades e um estado mais agravado da doença apresentam maior risco de efeitos adversos. Deve ter-se isto em conta, especialmente no caso de doentes idosos.

A função hepática e renal também deve ser verificada antes do tratamento e monitorizada regularmente durante a terapêutica (ver secção 4.8).

Poderá ocorrer enterocolite neutropénica como efeito adverso do tratamento com agentes quimioterapêuticos.

A carmustina é carcinogénica em ratos e ratinhos em doses inferiores à dose humana recomendada com base na área de superfície corporal (ver secção 5.3).

A toxicidade da medula óssea é uma reação adversa tóxica frequente e grave da carmustina. O hemograma completo deve ser monitorizado frequentemente durante pelo menos seis semanas após uma dose. Em caso de diminuição do número de plaquetas, leucócitos ou eritrócitos circulantes, quer por quimioterapia anterior quer por outras causas, a dose deve ser ajustada (ver Quadro 1, secção 4.2). A função hepática, renal e pulmonar deve ser verificada e monitorizada regularmente durante o tratamento (ver secção 4.8). Não devem ser administradas doses repetidas de Carmustine Obvius com mais frequência do que a cada seis semanas. A toxicidade da carmustina sobre a medula óssea é cumulativa e, por conseguinte, o ajuste da dose deve ser considerado com base no nadir das contagens de células sanguíneas de doses anteriores (ver secção 4.2).

A administração direta de carmustina na artéria carótida é considerada experimental e tem sido associada à toxicidade ocular.

Uma dose de 600 mg/m² deste medicamento, administrada a um adulto de 70 kg, origina a exposição a 370 mg/kg de etanol, o que pode provocar um aumento na taxa de alcoolemia no sangue (TAS) de aproximadamente 61,7 mg/100 ml. Para fins de comparação, se um adulto beber um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, o seu TAS será de aproximadamente 50 mg/100 ml. A administração concomitante com medicamentos contendo, p. ex., propilenoglicol ou etanol poderá originar a acumulação de etanol e provocar o aparecimento de efeitos secundários. Uma vez que este medicamento é geralmente administrado lentamente ao longo de um período de 6 horas, os efeitos do álcool poderão ser reduzidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fenitoína e dexametasona

Em associação com medicamentos quimioterapêuticos, deve antecipar-se a redução da atividade de medicamentos antiepiléticos.

Cimetidina

O uso concomitante com cimetidina leva a um efeito tóxico retardado, maior, suspeito e aumentado da carmustina (devido à inibição do metabolismo da carmustina).

Digoxina

O uso concomitante com digoxina leva a um efeito retardado, moderado, suspeito e diminuído da digoxina (devido à diminuição da absorção da digoxina).

Melfalano

O uso concomitante com melfalano leva ao aumento do risco de toxicidade pulmonar.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres devem usar métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses após o tratamento.

Os doentes do sexo masculino devem ser aconselhados a usar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com carmustina e durante pelo menos 6 meses após o tratamento.

Gravidez

A carmustina não deve ser administrada a doentes que estão grávidas. O uso seguro na gravidez não foi estabelecido e, por conseguinte, o benefício deve ser cuidadosamente ponderado contra o risco de toxicidade. A carmustina é embriotóxica em ratos e coelhos e teratogénica em ratos quando administrada em doses equivalentes à dose humana (ver secção 5.3). Caso o Carmustine Obvius seja utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto esteja a tomar (receber) Carmustine Obvius, esta deverá ser informada dos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a carmustina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O Carmustine Obvius está contraindicado durante a amamentação e até aos sete dias após o tratamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

A carmustina pode prejudicar a fertilidade masculina. É adequado informar os homens sobre o risco potencial de infertilidade, de modo a que possam procurar aconselhamento sobre fertilidade/planeamento familiar antes da terapêutica com a carmustina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Carmustine Obvius sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, terá de levar-se em consideração que a quantidade de álcool nesses medicamentos farmacêuticos pode prejudicar a capacidade de conduzir e usar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O quadro inclui as reações adversas que foram apresentadas durante o tratamento com este medicamento, mas podem não ter necessariamente uma relação causal com o medicamento. Como os ensaios clínicos são realizados sob condições muito específicas, as taxas de reações adversas observadas poderão não refletir as taxas observadas na prática clínica. As reações adversas são, geralmente, incluídas se foram comunicadas em mais de 1 % dos doentes na monografia do medicamento ou nos ensaios principais, e/ou consideradas clinicamente importantes. Quando estão disponíveis ensaios controlados por placebo, as reações adversas são incluídas se a incidência for $\geq 5\%$ superior no grupo de tratamento.

Tabela de reações adversas

Os quadros seguintes apresentam as reações adversas à carmustina apresentadas em função da classe de sistemas de órgãos e convenção sobre a frequência da base de dados MedDRA por ordem de frequência decrescente: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); e

desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Frequentes	Leucemia aguda, displasia da medula óssea - após o uso a longo prazo.
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Mielossupressão.
	Frequentes	Anemia.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Ataxia, tonturas, dor de cabeça.
	Frequentes	Encefalopatia (terapêutica de dose elevada e limitadora da dose).
	Desconhecida	Dor muscular, estado epilético, convulsão, convulsão de grande mal.
Afeções oculares	Muito frequentes	Toxicidades oculares, rubor conjuntival transitório e visão turva devido a hemorragias da retina.
Cardiopatias	Muito frequentes	Hipotensão, devido ao teor alcoólico do solvente (terapêutica de dose elevada).
	Desconhecida	Taquicardia
Vasculopatias	Muito frequentes	Flebite.
	Raras	Doença veno-oclusiva (terapêutica de dose elevada).
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Toxicidade pulmonar, fibrose intersticial (com terapêutica prolongada e dose cumulativa)* Pneumonite.
	Raras	Fibrose intersticial (com doses mais baixas).
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Potencial emetogénico. Náuseas e vômitos - graves
	Frequentes	Anorexia, obstipação, diarreia, estomatite.

Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade, reversível, retardada até 60 dias após a administração (terapêutica de dose elevada e limitadora da dose), que se manifesta por: <ul style="list-style-type: none"> - aumento reversível da bilirrubina - aumento reversível da fosfatase alcalina - aumento reversível da SGOT.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	A dermatite com uso tópico melhora com uma concentração reduzida de produto composto, hiperpigmentação, transitória, com contacto acidental com a pele.
	Frequentes	Alopecia, rubor (devido ao teor de álcool do solvente; aumentado com tempos de administração <1-2 h), reação no local da injeção.
	Desconhecida	Perigo de extravasamento: vesicante
Doenças renais e urinárias	Raras	Toxicidade renal.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raras	Ginecomastia.
	Desconhecida	Infertilidade, teratogênese.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	Anomalias nos níveis de eletrólitos (hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).

* Foi registado um risco acrescido de toxicidade pulmonar com o tratamento condicionante e TCPH em mulheres. Até agora, este risco acrescido encontra-se associado com o tratamento em si, incluindo o tratamento condicionante, sem carmustina (p. ex., irradiação de corpo inteiro (TBI) ou bussulfano e ciclofosfamida) ou com carmustina (BEAM: carmustina, etoposido, citarabina e melfalano; ou CBV: ciclofosfamida, carmustina e etoposido).

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

A mielossupressão é muito frequente e começa entre 7 a 14 dias após a administração, com recuperação em 42 a 56 dias após a administração. A mielossupressão está relacionada com a dose e a dose cumulativa e é frequentemente bifásica.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Fibrose pulmonar (com desfecho fatal), infiltração pulmonar

A toxicidade pulmonar tem sido observada em até 30 % dos doentes. Nos casos em que a toxicidade pulmonar tem um início precoce (em 3 anos de tratamento), verificaram-se infiltrações pulmonares e/ou fibrose pulmonar, algumas com desfecho fatal. Os doentes tinham entre 22 meses e 72 anos de idade. Os fatores de risco incluem tabagismo, doença respiratória, anomalias radiográficas existentes, radiação torácica sequencial ou concomitante, bem como combinação com outras substâncias ativas que podem causar lesões pulmonares. A incidência de reações adversas está provavelmente relacionada com a dose; doses cumulativas de 1200-1500 mg/m² foram associadas a um aumento da probabilidade de fibrose pulmonar. Durante o tratamento, os testes de função pulmonar (FVC, DLCO) devem ser realizados com regularidade. Os doentes que

apresentam um valor de referência de linha de base $< 70\%$ da capacidade vital forçada prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono nestes testes estão particularmente em risco. Em doentes que receberam carmustina na infância ou adolescência, foram descritos casos de fibrose pulmonar de início extremamente tardio (até 17 anos após o tratamento).

Um acompanhamento de longo prazo de 17 doentes que sobreviveram a tumores cerebrais na infância mostrou que 8 deles sucumbiram à fibrose pulmonar. Duas destas 8 fatalidades ocorreram nos primeiros 3 anos de tratamento e 6 ocorreram 8 a 13 anos após o tratamento. A idade mediana dos doentes que morreram em tratamento foi de 2,5 anos (1-12 anos), a idade mediana dos sobreviventes a longo prazo em tratamento foi de 10 anos (5-16 anos). Todos os doentes com menos de 5 anos de idade no momento do tratamento morreram de fibrose pulmonar; nem a dose de carmustina nem uma dose adicional de vincristina ou radiação espinal tiveram qualquer influência sobre o desfecho fatal.

Todos os restantes sobreviventes disponíveis para acompanhamento foram diagnosticados com fibrose pulmonar. A carmustina não pode ser utilizada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.3).

A toxicidade pulmonar também se manifestou na fase pós-comercialização como pneumonite e doença pulmonar intersticial. A pneumonite é observada a doses $> 450 \text{ mg/m}^2$ e a doença pulmonar intersticial é observada com terapêutica prolongada e dose cumulativa $> 1400 \text{ mg/m}^2$

Potencial emetogénico

O potencial emetogénico é elevado em doses $> 250 \text{ mg/m}^2$ e alto a moderado em doses $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. As náuseas e os vômitos são graves e começam dentro de 2 a 4 horas da administração, tendo uma duração entre 4 a 6 horas.

Toxicidade renal

A toxicidade renal é rara, mas ocorre em doses cumulativas $< 1000 \text{ mg/m}^2$

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V

4.9 Sobredosagem

O principal sintoma de intoxicação é a mielossupressão. Além disso, podem ocorrer as seguintes reações adversas graves: necrose hepática, pneumonite intersticial, encefalomielite. Não existe disponível um antídoto especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureas, código ATC: L01AD01

Mecanismo de ação

A carmustina é um agente antineoplásico não específico para a fase do ciclo celular do tipo nitrosourea, que exerce citotoxicidade tumoral via múltiplos mecanismos. Como agente alquilante, pode alquilar sítios reativos em nucleoproteínas, interferindo assim na síntese do ADN e do ARN e na reparação do ADN. É capaz de formar ligações cruzadas no ADN, o que impede a replicação e transcrição do ADN. Adicionalmente, a carmustina é conhecida por carbamoilar os resíduos de lisina das proteínas, causando a inativação irreversível de enzimas, incluindo a glutatona redutase. A atividade carbamoilante da carmustina é geralmente

considerada menos significativa do que a atividade alquilante na sua ação sobre os tumores, mas a carbamoilação pode servir para inibir a reparação do ADN.

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade antineoplásica e tóxica da carmustina pode ser devida aos seus metabolitos. A carmustina e as nitrosoureas relacionadas são instáveis em solução aquosa e degradam-se espontaneamente para gerar intermediários reativos que são capazes de alquilação e carbamoilação. Acredita-se que os intermediários alquilantes sejam responsáveis pelo efeito antitumoral da carmustina. No entanto, os especialistas dividem-se quanto ao papel desempenhado pelos intermediários carbamoilantes como mediadores dos efeitos biológicos das nitrosoureas. Por um lado, a sua atividade carbamoilante foi relacionada com as propriedades citotóxicas dos medicamentos precursores, que inibiam as enzimas de reparação do ADN. Por outro lado, especula-se que a espécie carbamoilante possa mediar alguns dos efeitos tóxicos da carmustina.

A carmustina atravessa facilmente a barreira hematoencefálica devido à sua natureza lipofílica.

População pediátrica

O Carmustine Obvius não deve ser utilizado em crianças e adolescentes devido ao elevado risco de toxicidade pulmonar.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A carmustina administrada por via intravenosa é rapidamente degradada, não sendo detetada qualquer substância intacta após 15 minutos. Devido à boa solubilidade lipídica e à não ionização ao pH fisiológico, a carmustina é facilmente transferida através da barreira hematoencefálica. Os níveis de radioatividade no líquido cefalorraquidiano são pelo menos 50 % superiores aos medidos concomitantemente no plasma. A cinética da carmustina no ser humano caracteriza-se por um modelo de duas câmaras. Após a perfusão intravenosa durante 1 hora, o nível de carmustina no plasma cai de forma bifásica. A semivida α é de 1-4 minutos e a semivida β é de 18-69 minutos.

Biotransformação

Presume-se que os metabolitos da carmustina são a causa da sua atividade antineoplásica e tóxica.

Eliminação

Aproximadamente 60-70 % da dose total é excretada na urina em 96 horas e cerca de 10 % como CO₂ respiratório. O destino do restante é indeterminado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A carmustina revelou-se embriotóxica e teratogénica em ratos e embriotóxica em coelhos, em níveis de dose equivalentes à dose humana. A carmustina afetou a fertilidade de ratos machos em doses superiores à dose humana. Em doses clinicamente relevantes, a carmustina revelou-se carcinogénica em ratos e ratinhos, em níveis de dose clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

sem excipientes.

Solvente

etanol anidro.

6.2 Incompatibilidades

A solução intravenosa é instável em recipientes de cloreto de polivinilo. Todo o plástico que entre em contacto com a solução de carmustina para perfusão (por exemplo, conjunto de perfusão, etc.) deve ser plástico de polietileno isento de PVC. Caso contrário deve ser utilizado vidro.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos.

Após reconstituição e diluição

A solução deve ser administrada no prazo de 3 horas após a reconstituição e diluição do medicamento. A solução pronta deve ser mantida ao abrigo da luz até ao final da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C a 8°C).

Manter o frasco para injetáveis e a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó

Frasco para injetáveis de vidro hidrolítico castanho tipo I (50 ml) com rolha de borracha bromobutílica cinzenta clara de 20 mm e cápsula de fecho de abertura fácil de alumínio vermelho escuro.

Solvente

Ampola de vidro tipo I transparente (5 ml).

Uma embalagem contém um frasco para injetáveis com 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão e uma ampola com 3 ml de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó de carmustina para concentrado para solução para perfusão não contém conservantes e não se destina a ser um frasco para injetáveis para doses múltiplas. A reconstituição e outras diluições devem ser realizadas sob condições assépticas.

O produto liofilizado não contém conservantes e é adequado apenas a uma utilização única. O liofilizado pode aparecer como um pó fino. No entanto, o manuseamento pode fazer com que pareça um liofilizado mais pesado e encaroçado do que um liofilizado pulverulento, em resultado da instabilidade mecânica do bolo liofilizado. A presença de uma película oleosa pode ser uma indicação de fusão do medicamento. Estes produtos devem ser rejeitados devido ao risco de terem sido sujeitos a temperaturas superiores a 30 °C. O medicamento nestas condições não deve ser utilizado. Quando tiver dúvidas quanto ao facto de o produto ter sido

adequadamente refrigerado, deve inspecionar imediatamente todos os frascos para injetáveis na embalagem. Para verificação, segure o frasco para injetáveis sob luz forte.

Reconstituição e diluição do pó para concentrado para solução para perfusão

Dissolva a carmustina (100 mg de pó) com 3 ml do solvente de etanol refrigerado estéril fornecido na embalagem primária (frasco de vidro castanho). A carmustina deve ser completamente dissolvida em etanol antes de se adicionar água estéril para injetáveis. De seguida, adicione asseticamente 27 ml de água estéril para injetáveis à solução alcoólica. A solução-mãe de 30 ml deve ser escrupulosamente agitada. A reconstituição, realizada conforme as recomendações, resulta numa solução-mãe transparente, incolor a amarela clara.

A solução-mãe de 30 ml deve ser imediatamente diluída, adicionando a solução-mãe de 30 ml a 500 ml de solução para injetáveis de glicose (5 %) ou a 500 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %), em recipiente de vidro. A solução diluída de 530 ml (isto é, a solução pronta a utilizar) deve ser agitada durante pelo menos 10 segundos antes da administração. A solução pronta a utilizar deve ser administrada durante 1 a 2 horas e a administração deve ser concluída no prazo de 3 horas a contar da reconstituição do medicamento.

A administração da perfusão deve ser realizada utilizando um conjunto de perfusão de PE isento de PVC.

Durante a administração do medicamento, o recipiente deve ser de vidro apropriado. A solução pronta a utilizar precisa também de ser protegida da luz (por exemplo, embrulhando o recipiente da solução pronta a utilizar com película de alumínio) e, de preferência, mantida a temperaturas abaixo dos 20-22 °C, dado que a carmustina se degrada mais rapidamente a temperaturas mais elevadas.

A perfusão de Carmustine Obvius durante menos de uma hora pode produzir dor intensa e ardor no local da injeção (ver secção 4.2).

Devem ser respeitadas as orientações para o manuseamento e eliminação seguros de agentes antineoplásicos.

Os produtos não utilizados ou resíduos médicos deverão ser eliminados em conformidade com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1278/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19.07.2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
HUNGRIA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**FRASCO COM PÓ****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Carmustine Obvius 100 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
carmustina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de carmustina.
Após reconstituição e diluição, um ml de solução contém 3,3 mg de carmustina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Etanol. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 100 mg de pó
1 ampola de 3 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: Manusear com cuidado. Evitar o contacto da pele com o concentrado para solução para perfusão. Pode causar defeitos congénitos.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após reconstituição/diluição: Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Armazenar e transportar refrigerado.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Devem ser respeitadas as orientações para a eliminação segura de agentes antineoplásicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1278/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

CP:
NS:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Carmustine Obvius 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
carmustina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de carmustina.
Após reconstituição e diluição, um ml da solução contém 3,3 mg de carmustina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão
100 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: Manusear com cuidado. Evitar o contacto da pele com o concentrado para solução para perfusão. Pode causar defeitos congénitos.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Armazenar e transportar refrigerado.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Devem ser respeitadas as orientações para a eliminação segura de agentes antineoplásicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1278/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Carmustine Obvius
etanol anidro
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para efeitos de dissolução

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Carmustine Obvius 100 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão carmustina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o Carmustine Obvius e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Carmustine Obvius
3. Como utilizar Carmustine Obvius
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Carmustine Obvius
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Carmustine Obvius e para que é utilizado

Carmustine Obvius é um medicamento que contém carmustina. A carmustina pertence a um grupo de medicamentos anticancerígenos conhecidos como nitrosoureas que agem retardando o crescimento das células cancerígenas.

O Carmustine é eficaz nas seguintes neoplasias malignas como agente único ou em associação com outros agentes antineoplásicos e/ou outras medidas terapêuticas (radioterapia, cirurgia):

- Tumores cerebrais (glioblastoma, gliomas do tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma e ependimoma), metástases cerebrais
- Terapêutica secundária no linfoma não Hodgkin e doença de Hodgkin
- Tumores do trato gastrointestinal ou do sistema digestivo
- Melanoma maligno (câncer de pele)
- Tratamento condicionante antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) no caso de doenças hematológicas malignas (doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Carmustine Obvius

Não utilize Carmustine Obvius:

- se tem alergia à carmustina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se sofre de supressão da formação de células sanguíneas na medula óssea e o número de plaquetas, glóbulos brancos (leucócitos) ou glóbulos vermelhos (eritrócitos) se encontram, por isso, reduzidos, em resultado de quimioterapia ou devido a outras causas;
- se sofre de disfunção renal de grau superior;
- em crianças e adolescentes;
- se está a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Carmustine Obvius.

O principal efeito secundário deste medicamento é a supressão retardada da medula óssea, que pode apresentar-se como cansaço, hemorragia da pele e membranas mucosas, bem como

infecções e febre devido a alterações no sangue. Por conseguinte, o seu médico irá monitorizar semanalmente os hemogramas durante pelo menos 6 semanas após a administração de uma dose. Na dosagem recomendada, os regimes de Carmustine Obvius não deverão ser administrados com mais frequência do que a cada 6 semanas. A dosagem será confirmada com o hemograma.

Antes do tratamento, a função do seu fígado, pulmões e rins será testada, e igualmente observada com regularidade durante o tratamento.

Uma vez que o uso de Carmustine Obvius pode causar lesões nos pulmões, será realizada uma radiografia da região do tórax e realizados testes de função pulmonar antes do início do tratamento (ver também a secção «Efeitos secundários possíveis»).

O tratamento com Carmustine Obvius em doses elevadas (até 600 mg/m²) apenas é realizado antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas. A dose elevada pode aumentar a frequência ou a gravidade de toxicidades pulmonar, renal, hepática, cardíaca e gastrointestinal, para além de infeções e perturbações do equilíbrio eletrólito (níveis baixos de potássio, magnésio e fosfato no sangue).

Poderão ocorrer dores de estômago (enterocolite neutropénica) como efeito adverso do tratamento com agentes quimioterapêuticos.

O seu médico falará consigo sobre a possibilidade de lesões nos pulmões e reações alérgicas e os seus sintomas. Se estes sintomas ocorrerem, deverá contactar o seu médico imediatamente (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

O Carmustine Obvius não pode ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Carmustine Obvius

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, tais como:

- Fenitoína, usada na epilepsia
- Dexametasona, usada como agente anti-inflamatório e imunossupressor
- Cimetidina, usada para problemas do estômago, como indigestão
- Digoxina, usada se tiver um ritmo cardíaco anormal
- Melfalano, um medicamento anticancerígeno

Carmustine Obvius com álcool

A quantidade de álcool contida neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou está a planear engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

O Carmustine Obvius não deve ser usado durante a gravidez porque pode prejudicar o feto. Por conseguinte, este medicamento não deve ser habitualmente administrado a mulheres grávidas. Se usado durante a gravidez, a doente deve estar ciente do risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar são aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 6 meses após o tratamento.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com Carmustine Obvius durante pelo menos 6 meses após o tratamento, para evitar que as suas parceiras engravidem.

Amamentação

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento e até 7 dias após o tratamento. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Carmustine Obvius sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Deve consultar o seu médico antes de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, porque a quantidade de álcool neste medicamento pode prejudicar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Carmustine Obvius contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 2,4 g de álcool etílico por frasco, equivalente a 25,92 g por dose máxima (20 vol%). A quantidade da dose máxima (600 mg/m² para um adulto de 70 kg) deste medicamento é equivalente a 648 ml de cerveja ou 259 ml de vinho.

A quantidade de álcool presente neste medicamento poderá afetar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas, uma vez que pode afetar a sua capacidade de discernir e o seu tempo de reação.

Se sofrer de epilepsia ou de problemas hepáticos, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A quantidade de álcool presente neste medicamento pode afetar os efeitos de outros medicamentos. Consulte o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos.

Se estiver grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se sofrer de dependência do álcool, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Carmustine Obvius

O Carmustine Obvius será sempre administrado por um profissional de saúde com experiência no uso de medicamentos anticancerígenos.

Adultos

A dosagem baseia-se no seu estado médico, tamanho corporal e resposta ao tratamento. Geralmente é administrado pelo menos a cada 6 semanas. A dose recomendada de Carmustine Obvius como agente único em doentes sem experiência prévia de tratamento é de 150 a 200 mg/m² por via intravenosa a cada 6 semanas. Esta pode ser administrada como dose única ou dividida em perfusões diárias, como 75 a 100 mg/m² em dois dias sucessivos. A dosagem também depende se o Carmustine Obvius é administrado com outros medicamentos anticancerígenos.

As doses serão ajustadas de acordo com a resposta ao tratamento.

A dose recomendada de Carmustine Obvius, administrada concomitantemente com outros agentes quimioterapêuticos antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas, é de 300 a 600 mg/m², por via intravenosa.

O seu hemograma será monitorizado frequentemente para evitar toxicidade na medula óssea e, se necessário, a dose será ajustada.

Via de administração

Após reconstituição e diluição, o Carmustine Obvius é administrado gota a gota por via intravenosa (numa veia) durante um período de uma a duas horas, ao abrigo da luz. A duração da perfusão não deve ser inferior a uma hora para evitar ardor e dor na área injetada. A área injetada será monitorizada durante a administração.

A duração do tratamento é determinada pelo médico e pode variar de doente para doente.

Se utilizar mais Carmustine Obvius do que deveria

Como este medicamento é administrado por um médico ou enfermeiro, é improvável que receba uma dose incorreta. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma preocupação sobre a quantidade de medicamento que recebeu.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos:

Qualquer sibilância repentina, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando especialmente todo o corpo) e sensação de desmaio. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.

Carmustine Obvius pode causar os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Mielossupressão retardada (diminuição das células sanguíneas na medula óssea) que pode aumentar a probabilidade de ocorrência de infeções caso o número de glóbulos brancos estiver reduzido
- Ataxia (falta de coordenação voluntária dos movimentos musculares);
- Tonturas;
- Dor de cabeça;
- Vermelhidão transitória no olho, visão turva devido a hemorragia da retina;
- Hipotensão (redução da tensão arterial);
- Flebite (inflamação das veias) associada com dor, inchaço, vermelhidão, sensibilidade;
- Distúrbios respiratórios (distúrbios relacionados com o pulmão) com problemas respiratórios; Este medicamento pode causar lesões pulmonares graves (possivelmente fatais). As lesões pulmonares podem ocorrer anos após o tratamento. Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes sintomas: falta de ar, tosse persistente, dor no peito, fraqueza/cansaço persistentes;
- Náuseas e vômitos intensos
- Quando usado na pele, inflamação da pele (dermatite);
- O contacto accidental com a pele pode causar hiperpigmentação transitória (escurecimento de uma área da pele ou das unhas).

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Leucemias agudas e displasias da medula óssea (desenvolvimento anómalo da medula óssea). Os sintomas podem incluir sangramento das gengivas, dores ósseas, febre, infeções frequentes, hemorragia nasal frequente ou intensa, “caroços” causados por nódulos linfáticos inchados no

- pescoço e em redor do mesmo, nas axilas, abdómen (barriga) e na virilha, pele pálida, falta de ar acentuada, fraqueza, fadiga (cansaço) ou falta de energia no geral;
- Anemia (diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue);
 - Encefalopatia (distúrbio cerebral). Os sintomas podem incluir fraqueza muscular numa das áreas, dificuldade em tomar decisões ou de concentração, contrações involuntárias, tremores, dificuldade em falar ou em engolir, convulsões;
 - Anorexia;
 - Prisão de ventre;
 - Diarreia;
 - Inflamação da boca e lábios;
 - Toxicidade hepática (do fígado) reversível em terapêutica de dose elevada. Esta pode resultar no aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina (detetada por análises ao sangue);
 - Alopecia (perda de cabelo);
 - Coloração avermelhada da pele;
 - Reações no local da injeção.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Doença veno-oclusiva (bloqueio progressivo das veias) em que veias muito pequenas (microscópicas) do fígado se encontram bloqueadas. Os sintomas podem incluir: acumulação de líquido no abdómen, dilatação do baço, hemorragia grave do esófago, cor amarelada da pele e da parte branca dos olhos;
- Problemas respiratórios causados por fibrose intersticial (com doses mais baixas);
- Problemas renais;
- Ginecomastia (crescimento das mamas nos homens).

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Dor muscular;
- Convulsões (ataques) incluindo estado epilético;
- Lesões nos tecidos devido a vazamentos na área da injeção;
- Infertilidade;
- A carmustina demonstrou afetar adversamente o desenvolvimento dos fetos;
- Anomalias nos níveis de eletrólitos (e perturbações do equilíbrio eletrólito (níveis baixos de potássio, magnésio e fosfato no sangue)).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Carmustine Obvius

Este medicamento será armazenado pelo seu médico ou profissional de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C a 8°C).

Manter o frasco para injetáveis e a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após reconstituição e diluição

Após a reconstituição, o Carmustine Obvius mantém-se estável durante 3 horas, armazenado num recipiente de vidro e ao abrigo da luz.

A solução deve ser administrada no prazo de 3 horas após a reconstituição/diluição do medicamento. As soluções prontas a utilizar devem ser mantidas ao abrigo da luz até ao final da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Carmustine Obvius

- A substância ativa é a carmustina.
Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de carmustina.
Após reconstituição e diluição, um ml da solução contém 3,3 mg de carmustina.
- Excipientes:
 - Pó: sem excipientes.
 - Solvente: etanol anidro.

Qual o aspeto de Carmustine Obvius e conteúdo da embalagem

Carmustine Obvius é um pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

O pó é branco ou esbranquiçado e é fornecido num frasco para injetáveis de vidro castanho. O solvente é um líquido límpido, incolor, fornecido numa ampola de vidro transparente.

Uma embalagem de Carmustine Obvius contém um frasco para injetáveis com 100 mg de pó e uma ampola com 3 ml de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
Hungria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien, Hrvatska,
Italia, Κύπρος,
Luxembourg/Luxemburg,
Magyarország, Malta, România,
Slovenija, Slovenská republika**
Obvius Investment B.V.
The Netherlands

Nederland
BModesto B.V.
Minervaweg 2
NL-8239 DL
Lelystad
Tel: + 31 (0) 320216387
info@bmodesto.com

**България, Česká republika, Eesti,
Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija**
Nexcape Pharmaceuticals B.V.
Martinfield Business Centre, 15
Martinfield, Welwyn Garden City AL7
1HG
United Kingdom
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070
operations@nexcapepharma.com

**Danmark, Sverige, Norge,
Suomi/Finland, Island**
Oresund
Sundvaenget 10
2900 Hellerup
Denmark
Tlf: + 45 (0)40763916
info@oresundpharma.com

Deutschland
medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH,
Theaterstrasse 6
D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

España
Laboratorios Gebro Pharma S. A.
Avenida Tibidabo, 29
E-08022 Barcelona
Tel: + 34 (0)932058686
laboratorios@gebro.es

France
medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
F-69007 Lyon
Tél: + 33 (0)437661470
contact@medac.fr

Österreich
AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A-1040 Wien
Tel: + 43 (0)13360141
office@ageapharma.com

Polska
Medac GmbH Sp. z o.o.
Oddzial w Polsce
ul. Postepu 21 B
PL-02-676 Warszawa
Tel.: + 48 (0)224300030
contact@medac.pl

Portugal
medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C
P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

United Kingdom
medac Pharma LLP
Scion House
Stirling University Innovation Park
Stirling FK9 4NF - UK
Tel: + 44 (0) 1786458086
info@medacpharma.co.uk

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Esta informação é uma breve descrição da preparação e/ou do manuseamento, das incompatibilidades, posologia do medicamento, sobredosagem e monitorização e investigações laboratoriais com base no presente RCM.

O Carmustine Obvius pó para concentrado para solução para perfusão não contém conservantes e não se destina a ser um frasco para injetáveis para doses múltiplas. A reconstituição e outras diluições devem ser realizadas sob condições asséticas.

As condições de armazenamento recomendadas destinam-se a evitar qualquer decomposição do conteúdo do frasco para injetáveis não aberto até ao prazo de validade mencionado na embalagem.

O produto liofilizado não contém conservantes e é adequado apenas a uma utilização única. O liofilizado pode aparecer como um pó fino. No entanto, o manuseamento pode fazer com que pareça um liofilizado mais pesado e encaroçado do que um liofilizado pulverulento, em resultado da instabilidade mecânica do bolo liofilizado. A presença de uma película oleosa pode ser uma indicação de fusão do medicamento. Estes produtos devem ser rejeitados devido ao risco de terem sido sujeitos a temperaturas superiores a 30 °C. O medicamento nestas condições não deve ser utilizado. Quando tiver dúvidas quanto ao facto de o produto ter sido adequadamente refrigerado, deve inspecionar imediatamente todos os frascos para injetáveis na embalagem. Para verificação, segure o frasco para injetáveis sob luz forte.

Reconstituição e diluição do pó para concentrado para solução para perfusão:

Dissolva 100 mg de Carmustine pó para concentrado para solução para perfusão com 3 ml do solvente de etanol refrigerado estéril fornecido na embalagem primária (frasco para injetáveis de vidro castanho). A carmustina deve ser completamente dissolvida em etanol antes de se adicionar água estéril para injetáveis. Em seguida, adicione asseticamente 27 ml de água estéril para injetáveis à solução alcoólica. A solução-mãe de 30 ml deve ser escrupulosamente agitada. A reconstituição, realizada conforme as recomendações, resulta numa solução-mãe transparente, incolor a amarela clara.

A solução-mãe de 30 ml deve ser imediatamente diluída, adicionando a solução-mãe de 30 ml a 500 ml de solução para injetáveis de glicose 50 mg/ml (5 %) ou a 500 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %), em recipiente de vidro. A solução diluída de 530 ml (isto é, a solução pronta a utilizar) deve ser agitada durante pelo menos 10 segundos antes da administração.

O pH e a osmolaridade das soluções prontas a utilizar para perfusão:

pH 4,0 a 5,0 e 385-397 mOsm/l (se diluídas na solução para injetáveis de glicose 50 mg/ml [5 %]) e

pH 4,0 a 6,8 e 370-378 mOsm/l (se diluídas na solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml [0,9 %]).

Modo de administração

A solução reconstituída e diluída (isto é, a solução pronta a utilizar) deve ser administrada por via intravenosa e deve ser administrada por via intravenosa durante um período de uma a duas horas, devendo a administração ser concluída no prazo de 3 horas após a reconstituição/diluição do medicamento. A administração da perfusão deve ser realizada utilizando um conjunto de perfusão de PE isento de PVC.

Durante a administração do medicamento, o recipiente deve ser de vidro apropriado. As soluções da solução prontas a utilizar precisam também de ser protegidas da luz (por exemplo, embrulhando o recipiente da solução pronta a utilizar com película de alumínio) e, de preferência, mantidas a temperaturas abaixo dos 20-22 °C, dado que a carmustina se degrada mais rapidamente a temperaturas mais elevadas.

A administração da perfusão deve ser realizada utilizando um conjunto de perfusão de PE isento de PVC.

A perfusão de Carmustine Obvius durante períodos mais curtos de tempo pode produzir dor intensa e ardor no local da injeção. A área injetada deve ser monitorizada durante a administração.

Devem ser respeitadas as orientações para o manuseamento e eliminação seguros de agentes antineoplásicos.

Posologia e análises laboratoriais

Doses iniciais

A dose recomendada de Carmustine Obvius como agente único em doentes sem experiência prévia de tratamento é de 150 a 200 mg/m² por via intravenosa a cada 6 semanas. Esta pode ser administrada como dose única ou dividida em perfusões diárias, como 75 a 100 mg/m² em dois dias sucessivos.

Quando o Carmustine Obvius é utilizado em associação com outros medicamentos mielossupressores ou em doentes nos quais a reserva de medula óssea se encontra esgotada, as doses devem ser ajustadas de acordo com o perfil hematológico do doente, como se mostra abaixo.

Monitorização e doses subsequentes

O tratamento seguinte com Carmustine Obvius não deve ser administrado até que os elementos circulantes do sangue tenham regressado a níveis aceitáveis (plaquetas acima de 100 000/mm³, leucócitos acima de 4000/mm³), o que geralmente ocorre em seis semanas. Os hemogramas devem ser monitorizados frequentemente e os ciclos repetidos não devem ser administrados antes das seis semanas devido a toxicidade hematológica retardada.

As doses subsequentes à dose inicial devem ser ajustadas de acordo com a resposta hematológica do doente à dose anterior, tanto em monoterapia como em terapêuticas de associação com outros medicamentos mielossupressores. O seguinte cronograma é sugerido como guia para o ajuste de dosagem:

<i>Nadir após dose anterior</i>		<i>Percentagem da dose anterior a administrar</i>
<i>Leucócitos/mm³</i>	<i>Plaquetas/mm³</i>	
>4000	>100 000	100%
3000 – 3999	75 000 - 99 999	100%
2000 – 2999	25 000 - 74 999	70%
<2000	<25 000	50%

Nos casos em que o nadir após a dose inicial não cai na mesma linha para leucócitos e plaquetas (por exemplo, leucócitos > 4000 e plaquetas < 25 000), deve ser utilizado o valor que corresponda à percentagem mais baixa da dose anterior (por exemplo, para plaquetas < 25 000 deve administrar-se um máximo de 50 % da dose anterior).

Não existem limites para o período de aplicação da terapêutica com carmustina. Caso o tumor permaneça incurável ou surjam reações adversas graves ou intoleráveis, a terapêutica com carmustina deve ser descontinuada.

Tratamento condicionante antes de TCPH

A carmustina é administrada em conjunto com outros agentes quimioterapêuticos em indivíduos com doenças hematológicas malignas antes de TCPH, numa dosagem de 300 a 600 mg/m² por via intravenosa.

Populações especiais

População pediátrica

A carmustina não pode ser utilizada em crianças com idade inferior a 18 anos devido a preocupações de segurança.

Idosos

Em geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser cautelosa, iniciando-se normalmente no limite inferior da gama de dosagens, de modo a refletir a maior frequência da diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e tomando em consideração doenças concomitantes ou terapêutica com outros medicamentos. Como os doentes idosos têm uma maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, devem ser tomadas precauções na seleção da dose, devendo monitorizar-se a taxa de filtração glomerular de modo a reduzir-se a dose reduzida de acordo com a mesma.

Insuficiência renal

Para doentes com insuficiência renal, a dose de Carmustine Obvius deve ser reduzida se a taxa de filtração glomerular for reduzida.

Compatibilidade/incompatibilidade com recipientes

A solução intravenosa é instável em recipientes de cloreto de polivinilo. Todo o plástico que entre em contacto com a solução de carmustina para perfusão (por exemplo, conjunto de perfusão, etc.) deve ser plástico de polietileno isento de PVC. Caso contrário deve ser utilizado vidro.