

## **Nibisnu, para o que é indicado e para o que serve?**

Nibisnu® (carmustina) pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes citotóxicos (também chamados de quimioterápicos). É usado para tratar o câncer. Ele funciona por meio da redução do número de células anormais que seu corpo produz.

Nibisnu® é utilizado no tratamento secundário ou em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que já tiveram câncer e não respondem à terapia inicial.

### **Nibisnu® é indicado como agente isolado ou em combinação com outros medicamentos quimioterápicos, nas seguintes doenças:**

- Tumores Cerebrais (massa ou crescimento de células anormais no cérebro ou perto do cérebro):
  - Glioblastoma (um tipo de câncer que se forma a partir de células em forma de estrela no cérebro, chamadas astrócitos): em combinação com outros agentes terapêuticos em terapia de resgate (casos em que o tratamento inicial não tenha sido eficaz ou bem tolerado) ou se doença for recorrente.
  - Glioma do tronco cerebral (um tipo de tumor que ocorre no tronco cerebral que começa nas células de apoio, chamadas de gliais, que cercam as células nervosas, ajudando em sua função): tratamento de glioma anaplásico (células que não são semelhantes àquelas do tecido do qual se originam o tumor) em monoterapia ou em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia de resgate ou em doença recorrente.
  - Astrocitoma (um tipo de câncer que se forma a partir de células em forma de estrela no cérebro, chamadas astrócitos): tratamento de astrocitoma infiltrativo de baixo grau de diferenciação celular do adulto e oligodendroglioma (um tipo de tumor cerebral, maligno) (exceto astrocitoma pilocítico), como segunda linha em doença recorrente ou progressiva e de baixo grau.
- Mieloma (um tipo de câncer que se forma em um tipo de glóbulo branco chamado de célula plasmática encontrada no interior macio de seus ossos, chamada de medula óssea. Esse tipo de célula, normalmente auxilia no combate a infecções, fazendo anticorpos que reconhecem e atacam germes): tratamento de mieloma múltiplo em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia secundária em doença refratária ou recidivante;
- Linfoma de Hodgkin (é um tipo de câncer do sistema linfático, que faz parte do seu sistema imunológico, em que as células crescem de maneira anormal e pode se espalhar para além do sistema linfático, comprometendo assim a capacidade do organismo para combater a infecção): como tratamento

secundário em combinação com outras drogas aprovadas em pacientes que têm recorrência e não respondem à terapêutica inicial;

- Linfomas não-Hodgkin (é um tipo de câncer que começa no sistema linfático. Os tumores se desenvolvem a partir de linfócitos - um tipo de glóbulo branco): como tratamento secundário em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva ou não respondem ao tratamento primário.

## **Como o Nibisnu funciona?**

Nibisnu® pertence ao grupo dos agentes de alquilação. Ele interfere no crescimento de células cancerosas, que são eventualmente destruídas. Uma vez que o crescimento das células normais do corpo podem também ser afetado pela carmustina, outros efeitos podem ocorrer.

Juntamente com os seus efeitos necessários, Nibisnu® pode, por vezes, causar alguns efeitos indesejados, tais como problemas no sangue, perda de cabelo, e outros efeitos colaterais. Além disso, devido à maneira como estes medicamentos atuam no corpo, há uma possibilidade de que eles possam causar outros efeitos indesejados que podem ocorrer até meses ou anos após o medicamento utilizado.

Estes efeitos tardios podem incluir certos tipos de câncer, como a leucemia. Discutir esses possíveis efeitos com o seu médico.

## **Quais as contraindicações do Nibisnu?**

Nibisnu® é contraindicado para indivíduos que já tenham demonstrado hipersensibilidade a este medicamento ou a qualquer componente de sua formulação e para pacientes com uma condição em que a atividade da medula óssea é gravemente diminuída, o que resulta em menor número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas ou que tenham mau funcionamento dos rins.

## **Como usar o Nibisnu?**

Nibisnu® deve ser administrado por infusão intravenosa lenta. Nibisnu® não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida.

## **Preparação de carmustina para uso intravenoso**

- Para facilitar a reconstituição, deixar Nibisnu® e o diluente estéril (álcool etílico) atingir a temperatura ambiente (15° a 30°C) antes da mistura. Dissolver Nibisnu® completamente com 3 mL de diluente estéril e em seguida acrescentar, assepticamente (em ambiente ausente de microrganismos), 27 mL de água estéril para injeção à solução alcoólica (o volume final do medicamento preparado será de 30 mL).

- Cada mL da solução resultante irá conter 3,3 mg de carmustina em 10% de álcool etílico. A solução no álcool etílico deve ser completa antes que a água estéril para injeção seja acrescentada. O contato acidental de Nibisnu® reconstituído com a pele causa hiperpigmentação (manchas) transitória das áreas afetadas. Caso Nibisnu® pó liofilizado ou solução entrem em contato com a pele ou mucosa, você deve lavar toda a região que entrou em contato com a solução imediatamente.
- É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição.
- A solução de carmustina preparada no diluente estéril, conforme recomendado no item Como usar o Nibisnu? poderá ser posteriormente diluída com soro fisiológico ou soro glicosado a 5%. A solução reconstituída deve ser usada apenas por via intravenosa e administrada por infusão em um período mínimo de 1 a 2 horas. Se administrada em menor tempo, pode causar dor intensa e queimação no local da injeção. A infusão intravenosa rápida de Nibisnu® pode produzir rubor (vermelhidão) intenso da pele e sufusão da conjuntiva (extravasamento de líquido na região dos olhos) dentro de 2 horas, durando cerca de 4 horas.
- Os frascos reconstituídos conforme orientação e posteriormente diluídos com 500 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% para injeção ou 5% de dextrose para injeção em recipientes de vidro a uma concentração de 0,2 mg/ml devem ser armazenados à temperatura ambiente, protegidos da luz e utilizados dentro de 3 horas. Estas soluções também são estáveis por 24 horas sob refrigeração (2° - 8°C) e depois por 6 horas adicionais, se mantidas à temperatura ambiente (25°C), protegidas da luz.

A dose recomendada de Nibisnu®, quando aplicada isolada em pacientes não tratados anteriormente, é de 200 mg/m<sup>2</sup> por infusão intravenosa (IV) a cada 6 semanas. Pode ser utilizada em uma dose única ou dividida em infusões diárias de 100 mg/m<sup>2</sup> por 2 dias seguidos. Quando Nibisnu® é usada em combinação com outros medicamentos mielosupressores (depressores da função da medula óssea) ou em pacientes com baixa reserva medular, as doses devem ser ajustadas.

Um novo ciclo de Nibisnu® não deve ser aplicado até que os elementos circulantes do sangue tenham retornado a níveis aceitáveis (plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>; leucócitos acima de 4.000/mm<sup>3</sup>), e isto geralmente ocorre dentro de 6 semanas. O hemograma (exame de sangue) deve ser monitorado frequentemente, e ciclos repetitivos do medicamento não devem ser repetidos antes de 6 semanas por causa da toxicidade tardia.

As doses seguintes à dose inicial devem ser ajustadas, de acordo com a resposta hematológica do paciente à dose anterior. A resposta hematológica deve ser verificada antes da próxima dose e a dose ajustada adequadamente.

**O seguinte tratamento é sugerido como guia para o ajuste da dose:**

| Nadir (número mais baixo de células) após a dose anterior |                 | % da dose anterior a ser aplicada |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Leucócitos                                                | Plaquetas       |                                   |
| > 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%                               |

### Uso Geriátrico

Em geral a seleção de dose em pacientes idosos deve ser cuidadosa, geralmente iniciando no limite inferior da dose recomendada, devido à maior frequência, nesta população, de diminuição do funcionamento do fígado, dos rins ou do coração, doenças associadas e utilização concomitante de vários medicamentos.

**O seu médico poderá atrasar o seu tratamento ou ajustar a sua dose, se você experimentar alguns efeitos colaterais. É importante que você informe o seu médico como você está sentindo durante o seu tratamento com carmustina.**

### Compatibilidade / incompatibilidade com recipientes

A solução intravenosa é instável em recipientes de cloreto polivinil.

Utilizar somente recipientes de vidro para a preparação e a aplicação de Nibisnu®.

### Procedimento para Manipulação e Descarte dos medicamentos de combate ao câncer

O contato acidental da solução preparada de Nibisnu® com a pele tem causado queimação e excesso de pigmentação da pele nas áreas afetadas. A fim de minimizar os riscos de exposição da pele, luvas impermeáveis devem ser utilizadas sempre durante a manipulação de frascos contendo Nibisnu® pó liofilizado para injeção. Isto inclui todas as atividades de manipulação em clínicas, salas de armazenamento e ambientes domiciliares de cuidado à saúde, incluindo abertura da embalagem, inspeção do produto, transporte, preparação da dose e administração.

Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e descarte dos medicamentos de combate ao câncer. Já foram publicados guias sobre este assunto, porém, não há um acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nesses guias sejam necessários ou apropriados.

O tempo de duração do seu tratamento deve estar de acordo com a orientação médica.

Não há estudos dos efeitos de carmustina pó para solução injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via intravenosa.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**O que devo fazer quando me esquecer de usar o Nibisnu?**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

**Quais cuidados devo ter ao usar o Nibisnu?**

No local da injeção podem ocorrer reações durante a administração de carmustina. Devido à possibilidade de extravasamento, é recomendado cuidadoso monitoramento do local de infusão, para que seja verificada possível infiltração durante a administração do medicamento. Até o momento, tratamentos específicos para as reações de extravasamento (escape do medicamento do vaso sanguíneo para os tecidos ao lado da área da punção) não são conhecidos.

#### **Toxicidade Pulmonar**

A toxicidade pulmonar induzida pela carmustina foi relatada e casos fatais de toxicidade pulmonar ocorreram.

Exames relacionados ao funcionamento do pulmão devem ser realizados durante o tratamento. Pacientes com o valor inicial inferior a 70% da Capacidade Vital Forçada (CVF) prevista ou da capacidade difusora de monóxido de carbono (DLco) encontram-se particularmente em risco.

Os riscos e benefícios do tratamento com Nibisnu® devem ser cuidadosamente considerados, especialmente em pacientes jovens, devido ao risco extremamente alto de toxicidade pulmonar.

**A segurança e a eficácia do uso de carmustina na população pediátrica não foram estabelecidas.**

#### **Toxicidade Hematológica**

**A supressão da medula óssea (diminuição da produção de células do sangue) é um efeito tóxico comum e grave da carmustina.** Exames laboratoriais para o monitoramento das células do sangue devem ser frequentemente realizados durante pelo menos 6 semanas após a administração do medicamento. Doses subsequentes de Nibisnu® não devem ser administrados com maior frequência do que a cada 6

semanas. Os efeitos tóxicos de Nibisnu<sup>®</sup> sobre a medula óssea são cumulativos e, portanto, o ajuste da dose deve ser considerado, de acordo com a contagem sanguínea anterior. As funções do fígado e dos rins também devem ser monitoradas.

Tem-se administrada a carmustina por via intra-arterial carotídea. Este procedimento não tem comprovação científica e tem sido associado à toxicidade visual.

Nibisnu<sup>®</sup> deve ser administrado por indivíduos experientes em terapia antineoplásica.

### **Uso na Gravidez**

O uso seguro de Nibisnu<sup>®</sup> durante a gravidez não está estabelecido.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Deve-se avaliar cuidadosamente o benefício para a mãe contra o risco de toxicidade à mesma e ao feto.**

### **Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade**

A carmustina demonstrou ser embriotóxica (tóxico ao feto) e teratogênica (causadora de anomalias ao feto) em ratos e embriotóxica (tóxica ao feto) em coelhos em doses equivalentes às empregadas em seres humanos. Infertilidade e teratogênese também foram observadas. A carmustina também afeta a fertilidade dos ratos machos em doses um pouco maiores que as utilizadas em humanos. A carmustina é carcinogênica (causadora de tumores) em ratos e camundongos, produzindo um aumento acentuado na incidência de tumores em doses próximas às empregadas clinicamente.

**O uso a longo prazo de nitrosureias tem sido associado com o desenvolvimento de malignidades secundárias.**

### **Uso Durante a Amamentação**

É desconhecido se a carmustina é liberada no leite materno. Devido ao potencial em causar eventos adversos graves nos bebês, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com carmustina.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando. É desconhecido se a carmustina é liberada no leite materno, portanto, existe a possibilidade de que o lactente seja afetado.**

### **Uso em Idosos**

Não foi identificado, através de estudos ou através da experiência clínica, se pacientes com 65 anos de idade ou mais respondem de maneira diferente em comparação com pacientes mais jovens.

A carmustina e os compostos resultantes de seu metabolismo são substancialmente excretados pelos rins, sendo que os riscos de reações tóxicas podem aumentar em pacientes que apresentam comprometimento no funcionamento dos rins. Considerando que os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentarem comprometimento no funcionamento dos rins, deve-se tomar cuidado na seleção de dose e a função dos rins deve ser monitorada nestes pacientes.

**Este medicamento contém uma quantidade de álcool a ser considerada, que pode ser prejudicial em casos de pacientes grávidas, lactantes, crianças e grupos de alto risco (com doença no fígado ou epilepsia) ou com dependência do álcool.**

**A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.**

**Aviso: este medicamento pode provocar uma diminuição acentuada do número de células do sangue em sua medula óssea. Isso aumenta o risco para o desenvolvimento de infecções graves ou sangramentos. Se sentir algum dos seguintes sintomas, entre em contato com seu médico imediatamente: febre, dor de garganta, calafrios, ou outros sinais de infecção; hemorragia incomum; fezes escuras ou negras; presença de sangue nas fezes; vômito sanguinolento; ou vômito que se parece com borra de café. A carmustina também pode causar danos nos pulmões, mesmo anos após o tratamento. O dano pulmonar pode causar a morte. Informe o seu médico se você tem ou já teve doença de pulmão.**

**Mantenha todos os compromissos com o seu médico e com o laboratório. O seu médico irá pedir certos testes para verificar a resposta do seu corpo para a carmustina.**

**Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Nibisnu?**

**Reações adversas muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes tratados com carmustina)**

#### **Reações Adversas Pulmonares**

- Toxicidade pulmonar, fibrose intersticial (desenvolvimento exagerado do tecido conjuntivo do pulmão) e pneumonite (inflamação dos pulmões). Fibrose intersticial com doses mais baixas ocorreu raramente.
- A toxicidade pulmonar induzida por carmustina foi relatada em uma frequência de até 30%. A toxicidade pulmonar usualmente ocorre dentro de um período de até 3 anos do tratamento e é caracterizada por infiltrado e/ou



fibrose pulmonar (substituição do tecido normal do pulmão pelo cicatricial). Foram relatados casos de toxicidade pulmonar que levaram à morte.

- O aparecimento da toxicidade pulmonar induzida por carmustina pode ocorrer a partir de 1 ano e 10 meses de idade até 72 anos. Os fatores que aumentam a probabilidade da toxicidade pulmonar induzida por carmustina incluem fumo, presença de comprometimento do sistema respiratório, anormalidades radiográficas preexistentes, irradiação torácica sequencial ou concomitante e associação com outros agentes que causam danos ao pulmão. A incidência parece estar relacionada à dose, com doses cumulativas totais de 1.200 – 1.500 mg/m<sup>2</sup> sendo associadas com o aumento da probabilidade de fibrose pulmonar. Casos de fibrose pulmonar tardia, ocorrendo até 17 anos após o tratamento, também foram relatados. Em um estudo de longo prazo com 17 pacientes que sobreviveram a tumores cerebrais na infância, 8 (47%) morreram de fibrose pulmonar. Dessas 8 mortes, duas ocorreram dentro de 3 anos de tratamento e seis ocorreram 8 a 13 anos após o tratamento. Dos pacientes que faleceram, a idade média durante o tratamento foi 2,5 anos (variando de 1 a 12 anos); a idade média dos sobreviventes do estudo prolongado foi de 10 anos (5 a 16 anos de tratamento). Todos os cinco pacientes tratados abaixo de 5 anos morreram por fibrose pulmonar. Nesta série, a dose de carmustina não influenciou o resultado fatal nem a coadministração de vincristina ou irradiação espinal. Em todos os demais sobreviventes disponíveis para acompanhamento foi detectada evidência de fibrose pulmonar.
- A toxicidade pulmonar também se manifesta como pneumonia e doença intersticial pulmonar durante o período pós-comercialização.

#### **Reações Adversas Oculares (nos olhos)**

- A carmustina pode causar breve rubor conjuntival, visão turva e sangramento anormal dos vasos sanguíneos da retina (membrana na parte de trás do olho).

#### **Reações Adversas Vasculares (nos vasos sanguíneos)**

- Flebite (inflamação das paredes de vasos sanguíneos) ou veias é observada com frequência. Doença veno-oclusiva não é frequente.

**A segurança e a eficácia do uso de carmustina na população pediátrica não foram estabelecidas.**

#### **Reações adversas cuja frequência da ocorrência não é conhecida**

#### **Reações Adversas Hematopoiéticas (relacionadas aos componentes sanguíneos)**

- A mielosupressão (diminuição da produção de células do sangue) tardia é um frequente e grave evento adverso associado com a administração de carmustina, consistindo principalmente em trombocitopenia (baixo número de



plaquetas no sangue) e leucopenia (baixo número de leucócitos no sangue), as quais podem contribuir para hemorragias e infecções graves em pacientes já comprometidos. Geralmente ocorre 4 a 6 semanas após a administração do medicamento e está relacionada com a dose utilizada. A trombocitopenia é geralmente mais grave que a leucopenia, contudo, ambas podem ser toxicidades limitantes da dose. Anemia também ocorre, mas é geralmente menos grave. A carmustina pode produzir mielossupressão cumulativa.

- O aumento na mielotoxicidade (toxicidade à medula óssea), como leucopenia (redução de leucócitos no sangue) e neutropenia (redução de neutrófilos no sangue) foi relatada quando a carmustina foi administrada em combinação com cimetidina.

### **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas**

- A ocorrência de leucemia aguda (câncer de sangue) e de displasia (anomalia relacionada ao desenvolvimento de um órgão ou tecido) de medula óssea tem sido relatada em pacientes após terapia de longo prazo com nitrosureias.

### **Infecções e infestações**

- Infecção causada por patógenos (bactérias, vírus, fungos ou protozoários) que criam oportunidade em um sistema imunológico enfraquecido, um microbiota alterado (flora intestinal alterada) ou barreiras tegumentar violadas e infecções oportunistas, incluindo casos com resultado fatal.

### **Reações Adversas Gastrointestinais**

- Náusea e vômito após a administração intravenosa de carmustina são observados com frequência. Estas toxicidades aparecem dentro de 2 horas, durando geralmente de 4 a 6 horas e estão relacionadas com a dose. A administração prévia de medicamentos antieméticos (que combatem sintomas como enjoo, náuseas e vômito) é eficaz no sentido de diminuir e, às vezes, prevenir estes eventos adversos. Sangramentos no trato gastrointestinal também podem ser observados. Outros eventos comuns foram anorexia (alterações do apetite), prisão de ventre, diarreia, inflamação na boca.

### **Reações Adversas Hepáticas**

- Altas doses de carmustina têm sido associadas com uma toxicidade reversível no fígado, manifestada pelo aumento dos níveis das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas (substâncias que são produzidas pelo fígado).

### **Reações Adversas Renais**

- Observou-se em pacientes que recebem altas doses cumulativas após tratamento prolongado com carmustina e outras nitrosureias, anormalidades no funcionamento dos rins, caracterizadas por redução do tamanho dos rins,

azotemia (aumento de ureia e creatinina no sangue) progressiva e insuficiência na função dos rins. Danos aos rins também foram observados ocasionalmente em pacientes que receberam doses totais mais baixas.

### **Reações Adversas no Sistema nervoso**

- Ataxia (falta de coordenação motora), tontura e dor de cabeça foram observadas com muita frequência. Encefalopatia (doença em que o funcionamento do cérebro é afetado por algum agente ou condição, por exemplo, infecção viral ou toxinas no sangue), é vista comumente pela alta dosagem e terapia limitante da dose.
- Dores musculares e convulsões incluindo estado epiléptico também podem ocorrer com frequência desconhecida.

### **Reações Adversas Cardiovasculares**

- Hipotensão (pressão baixa), taquicardia (aumento dos batimentos cardíacos).

### **Reações Adversas no Sistema Reprodutor e Mamas**

- Ginecomastia (crescimento de mamas em homens) tem sido observada ocasionalmente. Infertilidade e teratogênese (capacidade de produzir dano ao embrião ou feto durante a gravidez) também foram observadas.

### **Reações Adversas Raras**

- Febre, encefalopatia, cefaleia, falta de ar, dor no peito, dificuldade respiratória, doença pulmonar intersticial, vermelhidão na pele com ou sem inchaço da mesma, formigamento na boca.

### **Reações Adversas Muito Raras**

- Infecção, esfoliação na pele, inchaço na face, inchaço gengival, diarreia, queda de cabelos e/ou pelos, formigamento, desorientação, inflamação nas mucosas, desconforto no peito, conjuntivite, broncoespasmo, alveolite (inflamação nos alvéolos pulmonares), síndrome do desconforto respiratório agudo, infecção por citomegalovírus, sensação de queimação na pele, dermatite alérgica, dor nos olhos, inchaço labial, dor na boca, dor no maxilar, agitação, síndrome das pernas inquietas, dor nos dentes, dor musculoesquelética, inflamação em veias, herpes zoster, policromasia (variação das cores das hemácias, que decorrem da presença de hemácias jovens na circulação, geralmente em resposta a anemia), reticulose (aumento no número de glóbulos vermelhos jovens no sangue), coloração amarelada da pele e das mucosas, infecção por *Staphylococcus*, nefropatia tóxica (alteração nos rins), redução do tamanho dos olhos, dificuldade para enxergar para perto, dor nas costas, acidose metabólica, tensão muscular, desconforto oral, enxaqueca, erupção cutânea tóxica.

### **Outras Reações Adversas**

- Neurorretinite (inflamação no nervo óptico e na retina), dor torácica, cefaleia (dor de cabeça), reações alérgicas. Queimação no local de injeção é comum, mas trombose (formação de um coágulo na veia ou artéria) verdadeira é rara.

A administração de carmustina por via intra-arterial carotídea está sob investigação e tem sido associada à toxicidade visual.

Toxicidade local tem sido reportada após extravasamento de carmustina. A penetração de carmustina nos tecidos próximos ao local de aplicação pode resultar em inchaço, dor, vermelhidão, sensação de queimação e morte das células superficiais da pele.

**Informe ao seu médico, cirurgião dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

### **Apresentações do Nibisnu**

**Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência.**

### **Pó liofilizado para solução injetável 100 mg**

Em embalagem com 1 frasco-ampola, acompanhados de 1 ampola com 3,0 mL de diluente estéril.

**Uso intravenoso.**

**Uso adulto.**

**Qual a composição do Nibisnu?**

**Cada frasco-ampola contém:**

100 mg de carmustina sob forma de pó liofilizado.

**Cada ampola de diluente contém:**

3 mL de álcool etílico.

**Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Nibisnu maior do que a recomendada?**

Não foi estabelecido o uso de antídotos comprovados para a superdose de carmustina.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

## **Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Nibisnu com outros remédios?**

Aumento na mielotoxicidade (toxicidade à medula óssea), como leucopenia (baixo número de leucócitos no sangue) e neutropenia (baixo número de neutrófilos no sangue) foi relatado quando a carmustina foi usada em combinação com cimetidina.

Não há surgimento de resistência cruzada quando carmustina é administrado após falha de outros medicamentos alquilantes para combate ao câncer.

A adição de medicamentos antineoplásicos (bleomicina, carmustina, metotrexato, vimblastina, vincristina) em pacientes sob tratamento com a fenitoína resultou em concentrações mais baixas de fenitoína.

Até este momento não foram descritas interações com alimentos, álcool, nicotina ou exames laboratoriais.

A carmustina aumenta os efeitos indesejáveis de verapamil e metronidazol e reduz a eficácia da anfotericina B e da fenitoína.

O fenobarbital pode atenuar o efeito da carmustina.

A combinação de carmustina com melfalana pode aumentar a toxicidade pulmonar.

**É importante que você mantenha uma lista escrita de todos os medicamentos sob prescrição médica e sem prescrição que você está tomando, bem como quaisquer produtos, tais como vitaminas, minerais ou outros suplementos dietéticos. Você deve trazer esta lista com você cada vez que você visitar o médico ou se você está internado em um hospital. Esta lista também é uma informação importante para levar com você em caso de emergência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Qual a ação da substância do Nibisnu?**

### **Resultados de Eficácia**

#### **Cirurgia Primária**

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado conduzido em 240 pacientes adultos com glioma de alto grau de malignidade recentemente diagnosticado submetidos à craniotomia inicial para ressecção do tumor (Estudo 1), a sobrevida mediana foi aumentada de 11,6 meses com placebo para 13,9 meses

com o implante de carmustina Carmustina (valor-p 0.079, não estratificado teste log-rank) na fase do estudo original.

O placebo utilizado era um implante sem carmustina, mas com a mesma matriz polimérica do medicamento em estudo.

A população no Estudo 1 foi 67% do sexo masculino, 97% brancos, a idade mediana foi 53 anos (variação: 21 – 72). No Estudo 1, 87% tinham um *performance status de Karnofsky*  $\geq 70$  e 71% tinham um *performance status de Karnofsky* de  $\geq 80\%$ . No Estudo 1, 78% tinham o subtipo histológico de glioblastoma multiforme como determinado pela revisão de patologia central. E 38% dos pacientes receberam 8 implantes e 78% receberam  $\geq 6$  implantes. Começando 3 semanas após a cirurgia, 80% dos pacientes receberam terapia de radiação de campo limitado padrão (RT) descrito como 55 – 60 Gy em 28 a 30 frações ao longo de 6 semanas; um adicional de 11% não recebeu nenhuma radioterapia e o restante recebeu radioterapia não padrão ou uma combinação de radioterapia padrão e não padrão. No momento da progressão, 24% receberam quimioterapia sistêmica.

Ocorreram mortes dentro de 30 dias da implantação em 5 pacientes (4%) recebendo Carmustina comparado a 2 pacientes (2%) recebendo placebo. As mortes no braço Carmustina resultaram de hematoma/edema cerebral (n = 3), embolismo pulmonar (n = 1) e evento coronário agudo (n = 1). As mortes no braço placebo resultaram de sepse (n = 1) e doença maligna (n = 1).

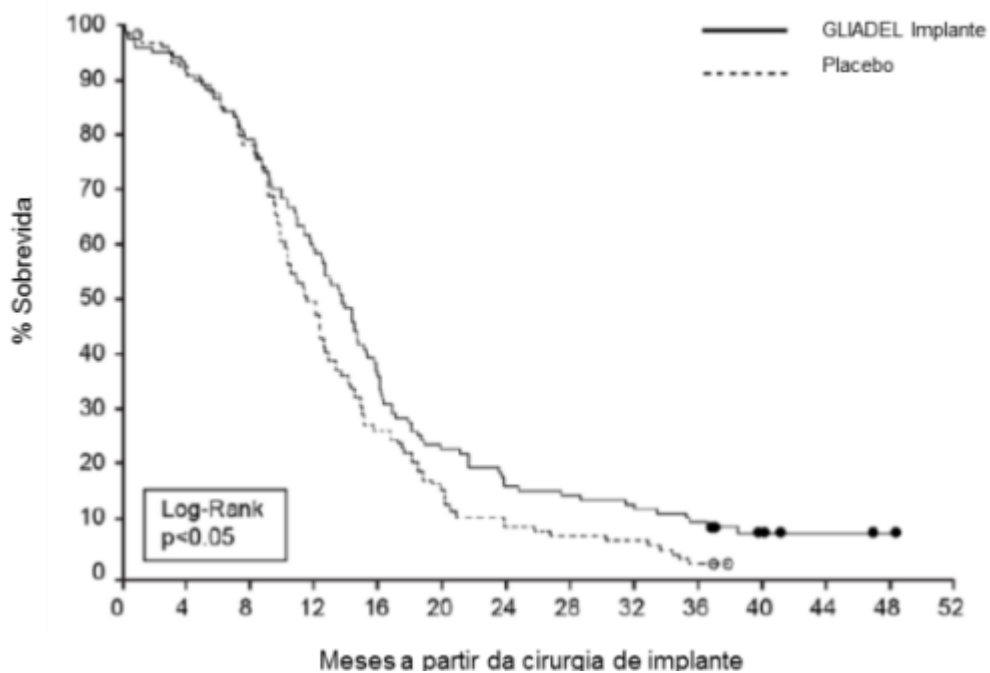
**Tabela 1: Sobrevida Global em Pacientes com Glioma Recentemente Diagnosticado, Estudo 1:**

| Sobrevida Global – ITT*                  | Carmustina (n = 120) | Placebo Implante (n = 120) |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Número de mortes, n (%)                  | 111 (93%)            | 117 (98%)                  |
| Sobrevida global mediana, meses (95% CI) | 13.9 (12.1, 15.1)    | 11.6 (10.2, 12.7)          |
| Razão de risco (95% CI)                  | 0.73 (0.56, 0.95)    |                            |
| Test Log-Rank valor-p                    | < 0.02**             |                            |

\*Baseado na análise final, teste log-rank não estratificado especificado no protocolo.

\*\*Valor-p não ajustado por comparações múltiplas.

**Figura 1: Sobrevida Global para Pacientes com Glioma de Alto Grau de Malignidade Recentemente Diagnosticado – Curvas Kaplan-Meier por Grupo de Tratamento\***



\*Baseado na análise final, teste log-rank não estratificado especificado no protocolo; valor-p não ajustado por comparações múltiplas.

### Glioblastoma Multiforme Recorrente

A segurança de Carmustina foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), duplo-cego, placebo controlado de 222 pacientes com glioma de alto grau de malignidade recorrente que receberam até 8 Carmustina ou placebo correspondente, implantados contra as superfícies da ressecção após a ressecção máxima do tumor (Estudo 2). Era solicitado que os pacientes tivessem recebido previamente terapia de radiação de feixe externo suficiente para desqualificá-los de terapia de radiação adicional. Todos os pacientes foram elegíveis para receber quimioterapia que foi suspensa por pelo menos 4 semanas (6 para nitrosoureas) antes e 2 semanas após a cirurgia.

A população no Estudo 2 era de 64% do sexo masculino, 92% brancos, e tinha uma idade mediana de 49 anos (variação: 19 – 80). No Estudo 2, 65% tinham subtipo histológico de glioblastoma multiforme, 26% tinham astrocitoma anaplástico ou outra variante anaplástica, 73% tinham um *performance status de Karnofsky*  $\geq 70$ , 53% tinham um *performance status de Karnofsky* de  $\geq 80$ , 73% tinham somente uma cirurgia prévia, e 46% tinham tratamento prévio com nitrosourea. No Estudo 2, 81% dos pacientes receberam 8 implantes e 96% receberam  $\geq 6$  implantes.

No Estudo 2, 64 reações adversas graves foram relatadas em 43 pacientes (39%) recebendo Carmustina. As reações adversas observadas nos pacientes tratados com Carmustina estão na Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS. Meningite ocorreu em 4 pacientes recebendo Carmustinas e em nenhum dos pacientes recebendo placebo.

**Meningite bacteriana foi confirmada em 2 pacientes:**

- O primeiro com início quatro dias após a implantação de Carmustina; o Segundo após ressecção para recorrência do tumor 155 dias após a implantação de Carmustina. Um caso, atribuído à meningite química resolveu após tratamento com esteroide. A causa do quarto caso foi indeterminada, mas resolveu após tratamento com antibiótico.

As taxas de sobrevida e mortalidade em 6 meses no subgrupo de pacientes com glioblastoma multiforme recorrente foram medidas de desfecho exploratórias e estão resumidas na Tabela 2 e Figuras 2 e 3. Não foi observado prolongamento da sobrevida em pacientes com diagnósticos patológicos diferentes de glioblastoma multiforme.

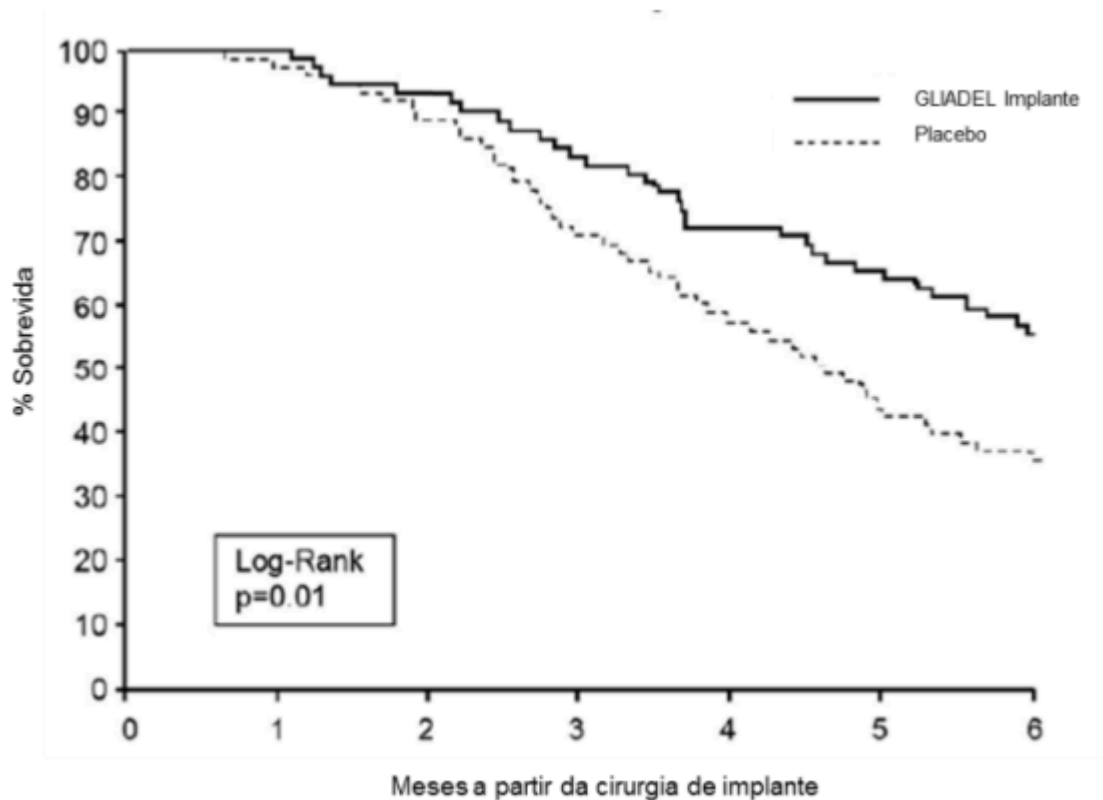
**Tabela 2: Principais medidas de desfecho de eficácia em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente, Estudo 2:**

| ---                                                  | Carmustina        | Placebo           |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Glioblastoma multiforme                              | n = 72            | n = 73            |
| Sobrevida em 6 Meses                                 |                   |                   |
| Número de mortes, n (%)                              | 32                | 47                |
| Taxa de sobrevida em 6 meses (%)                     | 56%               | 36%               |
| Valor-p do teste Log-Rank                            | 0,013**           |                   |
| Valor-p do teste <i>Gehan's generalized Wilcoxon</i> | 0,015**           |                   |
| Sobrevida global                                     |                   |                   |
| Número de mortes, n (%)                              | 71 (99%)          | 72 (99%)          |
| Mediana da sobrevida global (95% CI) (meses)         | 6,51 (5,32; 7,49) | 4,63 (3,78; 5,52) |
| Valor-p do teste Log-Rank                            | 0,181**           |                   |
| Valor-p do teste <i>Gehan's generalized Wilcoxon</i> | 0,021**           |                   |

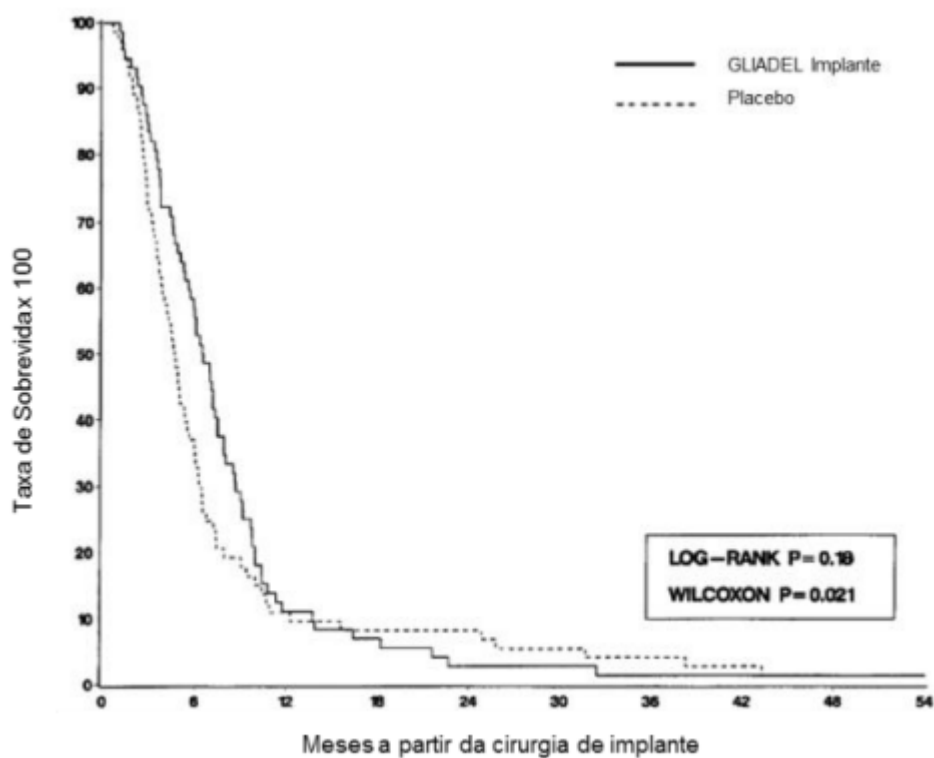
\*\*Valor-p não ajustado para comparações múltiplas.

**Figura 2: Sobrevida em 6 Meses para Pacientes com Glioblastoma Multiforme Recorrente – Curvas de Kaplan-Meier por Grupo de Tratamento:**





**Figura 3: Sobrevida Global (meses) para Pacientes com Glioblastoma Multiforme Recorrente – Curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamento:**



**Referências Bibliográficas:**

1. Estudo 1: Westphal, M., Hilt, D.C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P.C., Whittle, I.R., Jaaskelainen, J., and Ram, Z. (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Carmustina wafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro-Oncology [serial online], Doc. 02-023, February 10, 2003. URL <http://neurooncology.mc.duke.edu> - A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Carmustina wafers) in patients with primary malignant glioma.

2. Estudo 2: Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P.C., Walker, M., Selker, R., Vick, N.A., Black, K., Sisti, M., Brem, S., Mohr, G., Muller, P., Morawetz, R., Schold, S.C. (1995) Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet; 345, No. 8956, p1008-1012, April 22, 1995. URL [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(95\)90755-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(95)90755-6/abstract) - Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas.

## **Características Farmacológicas**

### **Farmacodinâmica**

Carmustina foi desenhado para difundir carmustina diretamente na cavidade cirúrgica criada quando um tumor cerebral é ressectado. Na exposição ao ambiente aquoso da cavidade da ressecção, as ligações anidrido no copolímero são hidrolisadas, liberando carmustina, carboxifenoxipropano, e ácido sebácico. A carmustina liberada do implante Carmustina difunde no tecido cerebral circundante e produz um efeito antineoplásico pela alquilação de DNA e RNA.

A carmustina mostrou degradar tanto espontaneamente quanto metabolicamente. A produção de uma entidade alquilante, hipoteticamente um íon cloroetil carbônio, leva à formação de ligações cruzadas de DNA.

A atividade tumoricida de Carmustina é dependente da liberação da carmustina na cavidade do tumor em concentrações suficientes para citotoxicidade efetiva.

Mais que 70% do copolímero degrada-se em 3 semanas. A disposição metabólica e excreção dos monômeros diferem. O carboxifenoxipropano é eliminado pelo rim e ácido sebácico, um ácido graxo endógeno, é metabolizado pelo fígado e eliminado como CO<sub>2</sub> em animais.

### **Farmacocinética**

A absorção, distribuição, metabolismo e excreção do copolímero em humanos são desconhecidos. As concentrações de carmustina liberadas pelo Carmustina no tecido do cérebro humano não foram determinadas. Os níveis plasmáticos de carmustina após Carmustina ser implantado não foram determinados. Em coelhos que receberam implantes contendo 3,85% de carmustina, não foram encontrados níveis detectáveis de carmustina no plasma ou fluido cérebro-espinhal.

Após uma infusão intravenosa de carmustina em doses variando de 30 a 170 mg/m<sup>2</sup>, a meia-vida terminal, *clearance* (depuração), e volume de distribuição no estado de equilíbrio foram 22 minutos, 56 mL/min/kg, e 3,25 L/kg, respectivamente.

Aproximadamente 60% da dose intravenosa de 200 mg/m<sup>2</sup> de <sup>14</sup>C-carmustina foram excretados na urina ao longo de 96 horas e 6% foram eliminadas como CO<sub>2</sub>.

Os implantes de Carmustina são biodegradáveis no cérebro humano quando inseridos na cavidade após a ressecção do tumor. A taxa de biodegradação é variável de paciente para paciente.

### **Como devo armazenar o Nibisnu?**

Antes de abertos, os frascos de Nibisnu® devem ser conservados sob refrigeração (2°C a 8°C). Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em até 24 horas, desde que armazenado sob refrigeração (2° a 8°C) e protegido de luz.

Frascos fechados com o produto não reconstituído devem ser transportados e armazenados sob refrigeração (2°C a 8°C). Alternativamente, Nibisnu® pode ser transportado em gelo seco e subsequentemente armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Isso impede a decomposição significativa do medicamento até a data de validade indicada no cartucho.

**Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os frascos contendo a solução preparada e armazenados sob refrigeração devem ser examinados quanto à formação de cristais antes do seu uso. Se forem observados cristais, estes podem ser novamente dissolvidos aquecendo-se o frasco a temperatura ambiente com agitação.

A solução reconstituída adicionalmente diluída com NaCl ou soro glicosado a 5% deve ser protegida da luz. A solução resultante é estável até 24 horas sob refrigeração (2° a 8°C) e depois por 6 horas adicionais se mantidas à temperatura ambiente (25°C). A solução resultante armazenada somente à temperatura ambiente deve ser utilizada dentro de 3 horas e protegida da luz.

Frascos de vidro foram utilizados para obtenção destes dados de estabilidade. Somente frascos de vidro devem ser usados para administração de Nibisnu®. A Nibisnu® não é estável em outros tipos de frascos tal como cloreto de polivinil (PVC).

### **Importante**

**A formulação liofilizada de carmustina não contém conservantes e o conteúdo dos frascos não deve ser dividido em partes.**

Nibisnu® apresenta um ponto de fusão baixo (aproximadamente 30,5° °C a 32,0°C). A exposição do medicamento a esta temperatura ou acima desta, fará com que o medicamento se liquefaça e apareça como uma película oleosa no fundo do frasco. Este é um sinal de decomposição e, portanto, o frasco deverá ser descartado. Se houver dúvida sobre a refrigeração adequada quando do recebimento do produto, inspecionar imediatamente um frasco em cada cartucho. Aproximar o frasco a uma luz forte para a inspeção. Nibisnu® terá o aspecto de uma pequena quantidade de flocos secos ou de uma massa congelada. Se isto for evidente, Nibisnu® é adequado para uso e deve ser refrigerado imediatamente.

### **Características do medicamento**

Nibisnu® pó liofilizado para solução injetável pode apresentar um aspecto físico variando de flocos-rendilhados a uma massa congelada, sem evidência de degradação do princípio ativo carmustina.

### **Não usar caso o produto tenha se liquefeito.**

A diluição de Nibisnu® no diluente estéril conforme recomendado em "Como usar o Nibisnu?" resulta em uma solução clara, incolor ou levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **Dizeres Legais do Nibisnu**

M.S - 1.5143.0063

### **Farmacêutico Responsável:**

Meire H. Fujiwara  
CRF/ SP: 35.146

### **Fabricado por:**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.  
FTO Unit VII, Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ  
Duvvada, Visakhapatnam District  
530 046, Andhra Pradesh, Índia

### **Importado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1985 - Galpão 11  
Jd. São Luís – São Paulo – SP  
CEP: 05802-140  
CNPJ.: 03.978.166/0001-75

**Venda sob prescrição médica.**

**Uso restrito a hospitais.**