

NIBISNU[®]
carmustina

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

100 mg

Bula Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIBISNU®
carmustina
Pó Liofilizado para Solução Injetável
100 mg

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável é apresentado na concentração 100 mg por frasco-ampola, em embalagem com:

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

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 100 mg de carmustina sob forma de pó liofilizado. Cada ampola de diluente contém 3 mL de álcool etílico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NIBISNU® (carmustina) é indicado na terapia adjuvante como agente isolado ou em combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados em:

- **Tumores Cerebrais**¹:
 - glioblastoma: em combinação com outros agentes terapêuticos em terapia de resgate ou em doença recorrente;
 - glioma do tronco cerebral: tratamento de glioma anaplásico em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia de resgate ou em doença recorrente;
 - astrocitoma: tratamento de astrocitoma supratentorial infiltrativo de baixo grau do adulto e oligodendroglioma (exceto astrocitoma pilocítico), como segunda linha em doença recorrente ou progressiva e de baixo grau;
- **Mieloma múltiplo**²: tratamento de mieloma múltiplo em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia secundária em doença refratária ou recidivante;
- **Linfoma de Hodgkin**³: como terapia secundária em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva enquanto são tratados com terapia primária, ou que deixam de responder à mesma;
A NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomenda o regime mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposídeo e melfalana) como terapia de segunda linha ou subsequente no tratamento de linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário antes do transplante autólogo de medula óssea;
- **Linfomas não-Hodgkin**⁴: como terapia secundária em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva enquanto são tratados com terapia primária, ou que deixam de responder à mesma.
As diretrizes para o tratamento de linfomas não-Hodgkin, Oncology 2015 NCCN, indicam o uso de carmustina como terapia de indução agressiva no tratamento de linfoma de células do manto (regime CALGB, que inclui terapia com altas doses e resgate de células-tronco autólogas). Recomenda-se também como regime BEAM em primeira linha na consolidação terapêutica em doses elevadas, associado a transplante com células-tronco autólogas.

¹CID C71 – Neoplasia maligna do encéfalo

²CID C90.0 – Mieloma múltiplo

³CID C81 – Doença de Hodgkin

⁴CID C85 – Linfomas não-Hodgkin

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Tumores Cerebrais

Em seis estudos, a eficácia de carmustina injetável como adjuvante (em monoterapia ou em combinação com agentes quimioterápicos orais) e radioterapia foi analisada após a ressecção cirúrgica em pacientes com glioma de alto grau (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme e glioblastoma). O número total de pacientes incluídos nestes ensaios foi 1745. As doses de carmustina usadas foram de 80 mg/m² IV 3x, 6-8 semanas ou carmustina 150 mg/m² IV por 6 semanas. A sobrevida geral foi significativamente aumentada com a inclusão da carmustina no tratamento [OR (0,71-0,87)].¹

Outro estudo randomizado incluiu 467 pacientes com glioma maligno, histologicamente comprovado, que foram submetidos à intervenção cirúrgica. Após três semanas da intervenção cirúrgica definitiva, eles foram randomizados para receber um dos quatro regimes de tratamento: semustina, radioterapia, carmustina mais radioterapia, ou semustina mais radioterapia.²

Trezentos e cinquenta e oito pacientes se encaixaram nas especificações iniciais do protocolo. O grupo que recebeu carmustina mais radioterapia teve a melhor taxa de sobrevida. A combinação de carmustina mais radioterapia produziu um benefício modesto na sobrevida em longo prazo (18 meses) em comparação com a radioterapia sozinha. Para o objetivo primário de sobrevida, houve clara evidência de um efeito benéfico da quimioterapia adjuvante.

A administração da carmustina como um adjuvante foi estudada tanto como quimioterapia subsequente ao pós-operatório (7 dias após a cirurgia) e pós-radioterapia (30 e 70 dias, respectivamente, após o final do curso de rádio-quimioterapia), em uma dose de 150 mg/m².

Verificou-se que ambos os métodos são praticáveis com tempo médio de sobrevida de 58 semanas.³

Trinta e dois pacientes recém-diagnosticados com oligoastrocitoma anaplásico (idade média de 41 anos, intervalo de 19-63; média de performance status de Karnofsky de 90, intervalo 70-100) foram selecionados para estudo clínico. O seguinte cronograma de tratamento proporcionou resposta duradoura em um grupo de pacientes com oligoastrocitoma anaplásico com cirurgia total/subtotal.⁴

Todos os pacientes foram tratados com cisplatina (109 mg/m²) e carmustina (160 mg/m²). A quimioterapia começou na primeira semana após a cirurgia e foi administrada a cada 6 semanas (5 ciclos regulares) para um total de 127 ciclos. Após o segundo ciclo de quimioterapia todos os pacientes receberam radioterapia (56,5 Gy). O tempo médio até à progressão do tumor (TTP) e tempo médio de sobrevida (ST) para todo o grupo de pacientes foram de 54,6 e 70,1 meses, respectivamente.⁴

Monoterapia em glioma

Em estudo de fase III comparando diaziquona (AZQ) e carmustina via intravenosa (IV), como agentes isolados em 251 pacientes com glioma cerebral anaplásico que haviam sido tratados com cirurgia e radioterapia, demonstrou-se que pacientes com glioblastoma/ gliossarcoma (GBM/GS) com idade mais avançada (mais de 45 anos) tiveram uma sobrevida mediana de 37 semanas após a randomização e os pacientes com mais idade ou com GBM / GS tiveram uma sobrevida mediana de 61 semanas; enquanto pacientes mais jovens (com idade menor que 45 anos) e com glioma não-GBM/GS (geralmente astrocitoma anaplásico) tiveram uma sobrevida mediana de 147 semanas.⁵

Terapia combinada em glioma recorrente

O efeito de carmustina combinado com DBD (dibromodulcitol) em 46 pacientes com gliomas malignos recorrentes demonstrou que entre 26 pacientes com astrocitoma anaplásico, 11 eram originalmente de menor grau em que não foi aplicada radioterapia pós-operatória. 15 pacientes com astrocitoma anaplásico responderam bem à quimioterapia e 9 sobreviveram mais tempo do que um ano, com o tempo médio de sobrevivência de 14 meses. O tempo médio de sobrevida foi de 7 meses em pacientes com glioblastoma recorrente.⁶

As taxas de pacientes responsivos e doença estável foram de 70 e 55%, respectivamente. A combinação de carmustina e DBD demonstrou ser uma combinação eficaz para glioma maligno recorrente. Notavelmente, a sobrevida dos pacientes com astrocitoma primário ou secundário de menor grau foi significativamente maior do que em pacientes com glioblastomas. Assim, o tratamento de tumores de menor grau com quimioterapia combinada, incluindo carmustina, foi promissor.⁶

Pacientes adultos previamente tratados com cirurgia, irradiação, quimioterapia (com idade média de 37,5 anos, n = 24, PS-1), com glioma maligno recorrente foram tratados com carmustina intravenoso (80 mg/m²/dia x 3 dias), alternando com AZQ (8 mg/m²/dia x 5 dias) a cada 6-8 semanas. A taxa de resposta global (resposta mais estável) de 50% com a combinação foi comparável ao de carmustina em monoterapia.⁷

Brandes et al. relatou um tempo mediano de 13,3 semanas até a progressão e taxa de sobrevida sem progressão (PFS) de 6 meses de 17,5% em glioblastoma recorrente.^{8,9}

A PFS média foi de 11 semanas (intervalo de confiança [IC] de 95%: 8-15 semanas), com uma taxa de PFS de seis meses em 13% dos pacientes tratados previamente com temozolomida com aplicação intravenosa de 80 mg/m² de carmustina nos dias 1-3 a cada 8 semanas durante um máximo de 6 ciclos no tratamento de glioblastoma recorrente.^{8,9}

- Mieloma Múltiplo

No tratamento de Mieloma Múltiplo (MM) Refratário / Recorrente:

As taxas de resposta são significativamente mais elevadas com Quimioterapia Combinada (CCT, do inglês Combined Chemotherapy; VMPC - vincristina, melfalana, ciclofosfamida e prednisona ou VBAP - vincristina, carmustina, doxorubicina e prednisona) do que com o melfalana e prednisona (MP) (60,0% versus 53,2%; P <0,00001, bicaudal), e, portanto, utilizado no tratamento de mieloma múltiplo em combinação com outros agentes terapêuticos. Além disso, não há nenhuma evidência de qualquer diferença na mortalidade entre CCT e MP, com uma redução não significativa de 1,5% da taxa de morte, em favor de CCT (P = 0,6, bicaudal).¹⁰

Em outro estudo randomizado com 479 pacientes em tratamento com melfalana e prednisona (MP) e aqueles que experimentaram falha no tratamento com MP eram elegíveis para a terapia de crossover com vincristina, ciclofosfamida, carmustina, melfalana e prednisona (VBMCP). Este regime VBMCP proporcionou uma taxa de resposta de 78% e uma sobrevida média de 38 meses, enquanto que MP produz uma taxa de resposta de 50% e sobrevida média de 24-30 meses. VBMCP está associada a uma vantagem de sobrevida marginal e também uma chance maior de sobrevida de cinco anos para os pacientes que conseguem tolerar quimioterapia combinada moderadamente intensiva.¹¹

Em um estudo randomizado realizado em 91 pacientes com mieloma estágio III e outros critérios alocados aleatoriamente para vincristina, doxorubicina, dexametasona (VAD) ou VBMCP não houve diferença significativa observada entre esses dois grupos, utilizando os critérios: taxa de resposta (VMBCP: 54%; VAD: 39%), o impacto sobre os sintomas, a sobrevida média (VMBCP: 14 meses, VAD: 17 meses). Os efeitos tóxicos e recusas em continuar o tratamento foram mais frequentes com VAD do que com VMBCP (12 versus 6). Portanto, VMBCP é mais utilizado do que VAD.¹² O tempo médio de sobrevida é de 16 meses para VAD e 17 - 5 meses para VMBCP.¹³

- Linfoma de Hodgkin

De acordo com o NCCN, o regime mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposídeo e melfalana) é uma terapia subsequente ou de segunda linha no tratamento de linfoma de Hodgkin (LH) recorrente ou refratário antes do transplante autólogo de medula óssea.

Essas diretrizes também indicam o uso da carmustina como segunda linha na doença recorrente ou progressiva em pacientes com linfoma de Hodgkin, como parte do esquema mini-BEAM (carmustina, citarabina, melfalana, e etoposídeo).¹⁴

O regime mini-BEAM (carmustina 60 mg/m² no dia 1 + etoposídeo 75 mg/m² nos dias 2-5, citarabina 100 mg/m² duas vezes ao dia nos dias 2-5 e melfalana 30 mg/m² no dia 6) como terapia de salvamento foi avaliado em 44 pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante após quimioterapia de primeira linha. A taxa de resposta global foi de 84% (IC 95%: 70% a 92%) com resposta completa em 32% (IC 95%: 20% a 47%) e uma resposta parcial em 52% (IC 95%: 38% a 66%).¹⁵

Em outro estudo clínico, 55 pacientes, com idade média de 15-60 anos, foram expostos à carmustina contida no regime Mini-BEAM alcançando resposta completa em 28 (51%) e resposta parcial em 18 (33%). A resposta ao Mini-BEAM foi o fator de prognóstico mais importante para prever a probabilidade de sobrevida em longo prazo. Na análise multivariada, a resposta ao Mini-BEAM e envolvimento extranodal antes do Mini-BEAM teve uma influência significativa na resposta global. Os resultados do estudo mostraram a segurança e eficácia do Mini-BEAM antes do transplante de células-tronco autólogas (ASCT) em pacientes com LH refratário e recorrente.¹⁶

Terapia com altas doses combinada com auto-HSCT (do inglês *hematopoietic stem cell transplantation*) é o tratamento de escolha para pacientes com LH que não conseguiram responder ou recidivaram após quimioterapia de primeira linha. Vários estudos de auto-HSCT empregando o regime CBV (ciclofosfamida, carmustina e etoposídeo) em diferentes níveis de dose demonstraram que os pacientes com LH recidivo têm taxas de sobrevida atuarial de aproximadamente 50%, com taxas de sobrevida livre de falha de 40%. Um total de 43 pacientes com LH recidivo ou refratário foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-transplante), com idade entre 5 e 70 anos, com funções cardíaca, pulmonar, hepática e renal adequadas. Um regime intenso de etoposídeo (VP-16) 2.400 mg/m², ciclofosfamida 7200 mg/m² e carmustina 600 mg/m² (VCB) pré-auto-HSCT foi utilizada no estudo, com os seguintes resultados:¹⁷

- No dia 100 houve 37 (86%) respostas completas.¹⁷
- Um total de 40 pacientes sobreviveram além do dia 100, 14 dos quais posteriormente recidivaram/progrediram.¹⁷
- Em um acompanhamento médio de 4,9 anos (intervalo 1,5-11,4 anos), 26 pacientes (60%) estavam vivos e livres da doença.¹⁷
- Cinco anos atuarial de sobrevida livre de eventos (EFS) foi de 53% (IC 95% 35-73%) e mediana EFS foi de 5,9 anos.¹⁷

Cronogramas para o regime VCB utilizando uma dose mais elevada de infusão de etoposídeo têm sido utilizados em combinação com as doses máximas toleradas de ciclofosfamida e carmustina. A farmacocinética do carmustina é afetada criticamente pelo sequenciamento de drogas, bem como dosagem. A frequência de toxicidade pulmonar é quatro vezes maior com carmustina 600 mg/m², administrada após etoposídeo e ciclofosfamida quando comparado com carmustina 300 mg/m² administrado no primeiro dia de terapia. O estudo demonstra que o regime VCB intensificado tem uma alta taxa de resposta (86% CR – *Complete Remission*) com baixa toxicidade, não havendo falhas de enxerto. VCB intensificado é um regime preparativo bem tolerado e altamente eficaz para o tratamento de LH recidivo ou refratário com um perfil de toxicidade razoável.¹⁷

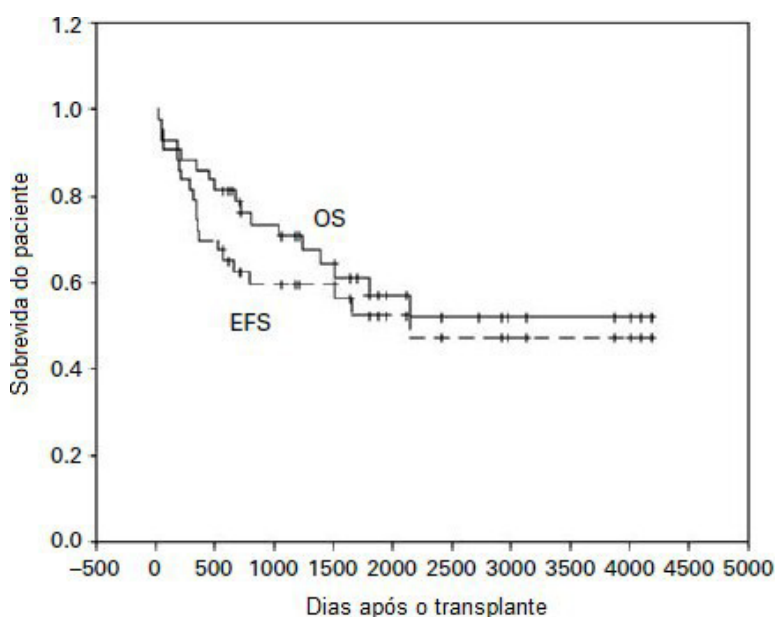


Figura 1. Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de evento (EFS, linha pontilhada) e sobrevida global (OS, linha cheia) pós-auto-HSCT em pacientes com Linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário utilizando o regime VCB de condicionamento.¹⁷

- Linfomas não-Hodgkin

Quimioterapia de alta dose (HDC, do inglês High Dose Chemotherapy), seguido de transplante de células-tronco autólogas (ASCT) é o padrão atual de tratamento após falha da terapia primária para pacientes com linfoma agressivo não-Hodgkin (LNH). A carmustina é usada no tratamento secundário em combinação com outras drogas aprovadas em pacientes que tiveram recaída ou não respondem à terapia inicial. A NCCN indica a utilização de carmustina como uma terapia agressiva em regime de indução CALGB, juntamente com a terapia de dose elevada e resgate de células-tronco autólogas no tratamento de linfoma de células do manto.¹⁸

Em estudo clínico, 61 pacientes receberam rituximabe e coleta de células-tronco, seguidos por BEAM (carmustina, etoposídeo, Ara-C, melfalana) e salvamento de células-tronco autólogas. A taxa de resposta global foi 70% (taxa de resposta completa de 64%, taxa de resposta parcial de 6%), OS (Sobrevida Global ou Overall Survival) e FFS (Failure Free Survival) em 4 anos foram de $36 \pm 7\%$ e $66 \pm 6\%$, respectivamente. FFS e OS em 4 anos a partir da avaliação após o BEAM nos 61 pacientes responsivos ao R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) foram de $46 \pm 9\%$ e $79 \pm 7\%$, respectivamente. Alta dose de Ara-C e BEAM com resgate de células-tronco em pacientes recém-diagnosticados com Linfoma de Células do Manto (MCL) responsivos ao R-CHOP leva à remissão de longo prazo e é um tratamento gerenciável no que diz respeito à toxicidade.¹⁹

A combinação de carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalana (BEAM) é considerada o regime padrão para pacientes com recidiva LNH. 90Y-ibritumomabe tiuxetana combinado com BEAM como um regime de condicionamento seguido de transplante autólogo de células-tronco (ASCT), produz uma taxa elevada de 2 anos de sobrevida global (OS) e 2 anos de sobrevida livre de progressão.²⁰

ASCT após quimioterapia em altas doses é uma estratégia amplamente utilizada para o linfoma não-Hodgkin recorrente. Mas comorbidades (excluindo idade) influenciariam na ASCT para o linfoma não-Hodgkin recorrente em relação à mortalidade relacionada com o tratamento e sobrevida global. A decisão de prosseguir com a terapia de altas doses e transplante autólogo em um paciente mais idoso deve ser individualizada e incorporar uma avaliação cuidadosa de comorbidades, status funcional e função renal.²¹

Dose padrão de ibritumomabe tiuxetana combinada com quimioterapia BEAM de alta dose é segura e, possivelmente, mais eficaz do que BEAM sozinho como um regime de condicionamento para ASCT na esfera de regimes de quimioterapia contendo rituximabe.²²

Radio-quimioterapia para regimes de condicionamento de alta dose para ASCT demonstraram uma estimativa de 2 anos de sobrevida global (OS) de 65-85% em pacientes com LNH de alto risco. No entanto, esses estudos incluíram apenas um total de 15 pacientes com linfoma transformado.²³

Carmustina 300 mg/m² mostrou ser mais eficaz no tratamento de linfoma difuso de grandes células B recidivo em estudo de fase III.²⁴

Em estudo multicêntrico fase 2, conduzido pelo Nordic Lymphoma Group, o esquema de imuno-quimioterapia intensiva seguido pelo regime ASCT em 160 pacientes com MCL sem recidivas reportadas após 5 anos do final do tratamento (Figura 2)²⁵:

- Resposta global: 96%
- Resposta completa: 54%
- Taxa de sobrevivência de 6 anos: sobrevida global 70%; sobrevida livre de eventos 56%; e sobrevida livre de progressão 66%.

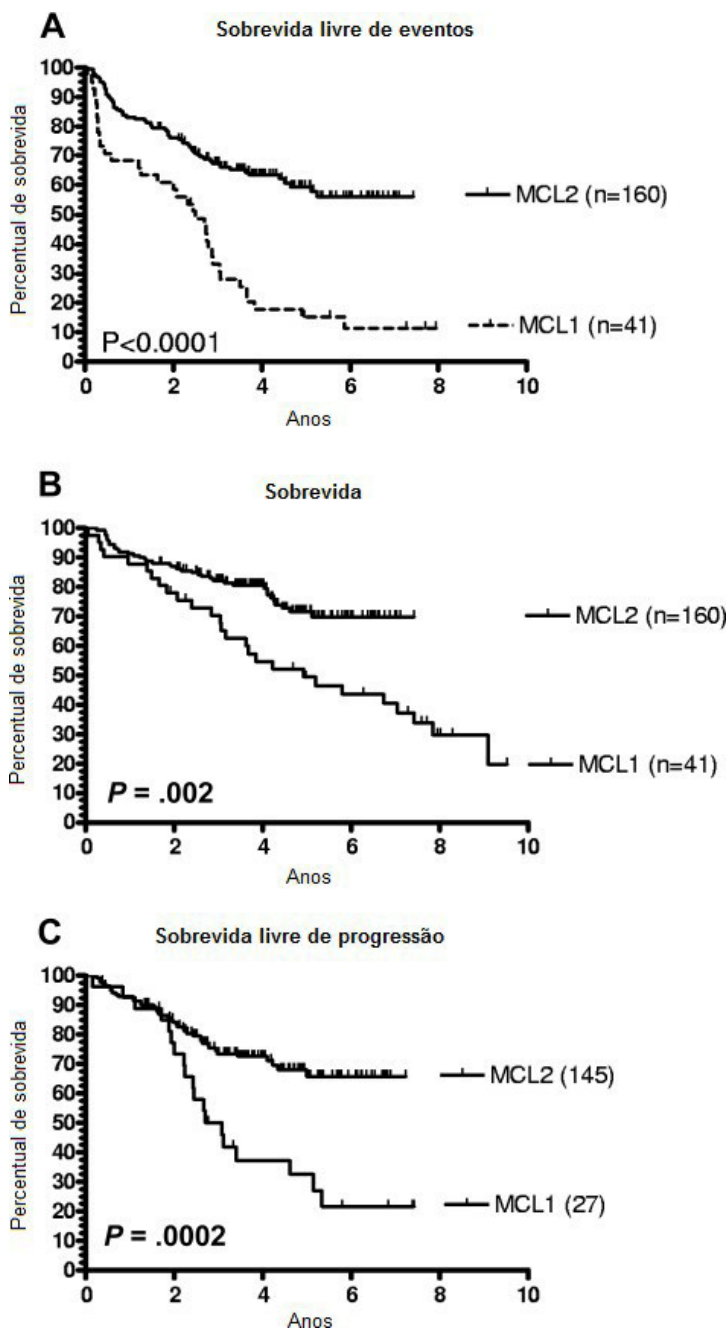


Figura 2. Sobrevida livre de evento (A) e sobrevivida global (B) de pacientes do protocolo *Nordic Lymphoma Group* portadores de MCL-1 e MCL-2, respectivamente, baseado na intenção de tratar todos os pacientes incluídos. Sobrevida livre de progressão (C) dos pacientes portadores de MCL-1 e MCL-2 respondedores que finalizaram o tratamento.²⁵

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O componente ativo de carmustina, (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosureia) é uma nitrosureia. É um pó amarelo claro com peso molecular de 214,06 altamente solúvel em álcool e em lipídeos e pouco solúvel em água.

Propriedades Farmacodinâmicas

A carmustina alquila o DNA e o RNA e tem demonstrado inibir enzimas por carbamilação de aminoácidos nas proteínas.

Propriedades Farmacocinéticas

- Distribuição

A carmustina, administrada por via intravenosa, é rapidamente degradada, sendo que o fármaco inalterado não é detectado após 15 minutos. Observaram-se nos estudos realizados com o fármaco marcado com C14, níveis prolongados do isótopo no plasma e tecidos, provavelmente representando fragmentos radioativos do composto de origem.

Devido à alta solubilidade em lipídeos e à falta relativa de ionização a um pH fisiológico, a carmustina atravessa prontamente a barreira hematoliquórica. Níveis de radioatividade no líquido cefalorraquidiano representam 50% ou mais do que os observados concomitantemente no plasma.

- **Metabolismo**

As atividades antineoplásicas e tóxicas da carmustina podem ser devidas aos metabólitos, embora metabólitos específicos não tenham sido identificados.

- **Eliminação**

Aproximadamente 60 a 70% da dose total é excretada na urina em 96 horas, e cerca de 10% como CO₂ na respiração. Não está determinado o que acontece com o restante do fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NIBISNU® é contraindicado para indivíduos que já tenham demonstrado hipersensibilidade prévia a este medicamento ou a qualquer componente de sua formulação ou que tenham mielossupressão grave ou insuficiência renal grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

NIBISNU® deve ser administrado por indivíduos experientes em terapia antineoplásica. A carmustina não apresenta resistência cruzada com outros agentes alquilantes.

Reações no local da injeção podem ocorrer durante a administração de NIBISNU® (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Devido à possibilidade de extravasamento, é recomendado o monitoramento cuidadoso do local de infusão, para que sejam detectadas possíveis infiltrações durante a administração do medicamento. Tratamentos específicos para reações de extravasamento não são conhecidos no momento.

Este medicamento contém 0,57% de etanol (álcool) em volume, que corresponde a até 7,68 g por administração. Isto corresponde a 11,32 ml de cerveja ou 4,72 ml de vinho por administração. Estas quantidades resultam do cálculo de uma amostra com 320 mg carmustina (200 mg/m² de área de superfície corporal para 1,6 m²) dissolvido em 9,6 mL (etanol absoluto estéril) e um volume de infusão de 1.696 ml. Em caso da dependência de álcool, esta quantidade pode ser prejudicial. Em mulheres grávidas, bem como lactantes, crianças e grupos de alto risco (patologias do fígado ou epilepsia), a quantidade de álcool deve ser considerada. A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a eficácia de outras drogas.

A quantidade de álcool neste medicamento pode limitar a capacidade de condução e capacidade de operar máquinas.

- **Toxicidade Pulmonar:**

A toxicidade pulmonar induzida por carmustina foi relatada e casos fatais de toxicidade pulmonar ocorreram (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Estudos de função pulmonar basal devem ser conduzidos juntamente com testes frequentes de função pulmonar 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 (DL_{co}) encontram-se particularmente em risco.

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

- **Toxicidade Hematológica:**

A supressão da medula óssea é um efeito tóxico comum e grave de carmustina (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). O hemograma deve ser frequentemente monitorado durante pelo menos 6 semanas após a administração do medicamento. Doses subsequentes de carmustina não devem ser administradas com frequência maior do que a cada 6 semanas. A toxicidade medular de carmustina é cumulativa e, portanto, o ajuste da dose deve ser considerado, baseando-se no nadir da contagem hematológica anterior (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). As funções hepática e renal também devem ser monitoradas.

- **Gravidez:**

Categoria de risco na gravidez: Categoria D.

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

O uso seguro de carmustina durante a gravidez não está estabelecido.

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 e teratogênica em ratos e embriotóxica em coelhos em doses equivalentes às empregadas em seres humanos. A carmustina também afeta a fertilidade dos ratos machos em doses um pouco maiores que as utilizadas em humanos. A carmustina é carcinogênica 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 excretada no leite materno. Devido ao potencial em causar eventos adversos graves em lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com carmustina.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- **Uso Pediátrico:**

Embora haja estudos na população pediátrica, a segurança e a eficácia do uso de carmustina nessa faixa etária não foram

estabelecidas. Portanto, os riscos e benefícios da terapia com NIBISNU® devem ser cuidadosamente considerados, devido ao elevado risco de toxicidade pulmonar.

- Uso Geriátrico:

Não há dados de estudos clínicos disponíveis para determinar se pacientes de 65 anos de idade ou mais respondem de forma diferente dos pacientes jovens. Outras experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens.

A carmustina e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins, sendo que os riscos de reações tóxicas podem aumentar em pacientes com função renal comprometida. Considerando que os pacientes idosos são mais susceptíveis a apresentarem função renal comprometida, deve-se tomar cuidado na seleção de dose e a função renal deve ser monitorada (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Insuficiência Renal e Hepática

Observou-se, em pacientes que recebem altas doses cumulativas após terapia prolongada com carmustina e outras nitrosureias, anormalidades renais caracterizadas por redução do tamanho dos rins, azotemia progressiva e insuficiência renal. Danos aos rins também foram observados ocasionalmente em pacientes que receberam doses totais mais baixas. Para pacientes com alterações hepáticas, recomenda-se que a dose seja ajustada de acordo com monitoramento das respectivas funções.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há estudos em relação aos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e a capacidade de operar máquinas. A quantidade de álcool neste medicamento pode prejudicar essas capacidades.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aumento na mielotoxicidade (como leucopenia e neutropenia) foi relatado quando carmustina foi administrada 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 adversos de verapamil e metronidazol. A carmustina 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de abertos, os frascos de NIBISNU® com o produto não reconstituído devem ser armazenados em geladeira (entre 2°C e 8°C) e protegidos da luz.

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.

Após reconstituição conforme recomendado (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR), NIBISNU® pode ser utilizado em até 24 horas, se armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: até 24 meses após a 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 armazenados e contendo a solução reconstituída 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 soro fisiológico (solução de cloreto de sódio a 0,9%) ou soro glicosado (solução de dextrose 5%) deve ser protegida da luz. A solução resultante é estável até 24 horas sob refrigeração (2°C 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. Usar somente frascos de vidro para administração do carmustina. A carmustina 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 fracionado.

A carmustina 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. A carmustina terá o aspecto de flocos, massa congelada ou pó amarelo pálido. Se isto for evidente, a carmustina é adequada para uso e deve ser refrigerada imediatamente. Não usar caso o produto tenha se liquefeito.

A diluição de carmustina no diluente estéril, conforme recomendado (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR), resulta em uma solução clara, incolor à amarelada e livre de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NIBISNU® deve ser administrado por infusão intravenosa lenta, por um período mínimo de 2 horas. NIBISNU® não deve ser

administrado por injeção intravenosa rápida. A dose recomendada de carmustina como agente isolado a pacientes não tratados previamente é de 150 a 200 mg/m² por infusão intravenosa (IV) a cada 6 semanas. Pode ser administrada em uma dose única ou

dividida em infusões diárias de 75 a 100 mg/m² em 2 dias consecutivos. Quando carmustina é usado em combinação com outros medicamentos mielossuppressores ou em pacientes com baixa reserva medular, as doses devem ser ajustadas de acordo.

Um novo ciclo de carmustina não deve ser administrado até que os elementos circulantes do sangue tenham retornado a níveis aceitáveis (plaquetas acima de 100.000/mm³; leucócitos acima de 4.000/mm³), e isto geralmente ocorre dentro de 6 semanas. O hemograma deve ser monitorado frequentemente, e ciclos 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 precedente. A resposta hematológica deve ser verificada antes da próxima dose e a dose ajustada adequadamente.

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

Nadir 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 disfunção hepática, renal ou cardíaca, doenças associadas e utilização concomitante de vários medicamentos (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Preparação de soluções intravenosas:

Para facilitar a reconstituição, deixar a carmustina e o diluente estéril (álcool etílico) atingir a temperatura ambiente (15° a 30°C) antes da mistura. Dissolver a carmustina completamente com 3 mL de diluente estéril e em seguida acrescentar, asépticamente, 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 conterá 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 carmustina reconstituída com a pele causa hiperpigmentação transitória das áreas afetadas. Caso a carmustina pó liofilizado ou solução entrem em contato com a pele ou mucosa, lavá-los imediatamente e completamente.

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 (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) poderá ser posteriormente diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de dextrose 5%. A solução reconstituída deve ser usada apenas por via intravenosa e administrada por infusão em um período mínimo de 2 horas. Se administrada em menor tempo, pode causar dor intensa e queimação no local da injeção. A infusão intravenosa rápida de carmustina pode produzir rubor intenso da pele e sufusão da conjuntiva 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.

Compatibilidade/ incompatibilidade com recipientes: a solução intravenosa é instável em recipientes de cloreto polivinil.

Utilizar somente recipientes de vidro para a preparação e a administração. As soluções de reconstituição e de infusão devem ser protegidas da luz.

Procedimento para Manipulação e Descarte dos medicamentos antineoplásicos:

O contato acidental de carmustina reconstituída com a pele tem causado queimação e hiperpigmentação das áreas afetadas. A fim de minimizar os riscos de exposição dérmica, utilize sempre luvas impermeáveis quando manipular frascos contendo carmustina 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 antineoplásicos. Já foram publicados guias sobre este assunto (26-29), porém não há um acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nesses guias sejam necessários ou apropriados.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

- **Reações Adversas Pulmonares**

Toxicidade pulmonar, fibrose intersticial (com terapia prolongada e dose cumulativa maior que 1400 mg/m²), pneumonite (para doses maiores que 450 mg/m²). 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 3 anos da terapia e é caracterizada por infiltrado e/ou fibrose pulmonar. Casos fatais de toxicidade pulmonar foram relatados. 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 de risco 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/m² 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 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 (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A toxicidade pulmonar também se manifesta como pneumonia e doença intersticial pulmonar durante o período pós-comercialização.

- **Reações Adversas Oculares:**

Toxicidades oculares, rubor conjuntival e visão turva transitórios, hemorragias na retina.

- **Reações Adversas Vasculares:**

Flebite 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**

A mielossupressão tardia é um frequente e grave evento adverso associado com a administração de carmustina, consistindo principalmente em trombocitopenia e leucopenia, 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. Os nadires das plaquetas ocorrem entre 4 a 5 semanas, e dos leucócitos entre 5 e 6 semanas depois da terapia. A trombocitopenia é geralmente mais grave que a leucopenia, contudo, ambas podem ter toxicidades limitantes da dose. Anemia também ocorre, mas é geralmente menos grave. A carmustina pode produzir mielossupressão cumulativa (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

O aumento na mielotoxicidade (como leucopenia e neutropenia) foi relatada quando a carmustina foi administrada em combinação com cimetidina (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos):**

A ocorrência de leucemia aguda e de displasia de medula óssea tem sido relatada em pacientes após terapia de longo prazo com nitrosureias.

- **Infecções e infestações:**

Infecções oportunistas, incluindo casos com resultado fatal.

- **Reações Adversas Gastrointestinais**

Náusea e vômito após a administração IV 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 é eficaz no sentido de diminuir e, às vezes, prevenir estes eventos adversos. Hemorragia gastrointestinal também pode ser observada. Outros eventos comuns incluíram anorexia, constipação, diarreia, estomatite.

- **Reações Adversas Hepáticas**

Altas doses de carmustina têm sido associadas com uma toxicidade hepática reversível, manifestada pelo aumento dos níveis das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas.

- **Reações Adversas Renais**

Observou-se em pacientes que recebem altas doses cumulativas após terapia prolongada com carmustina e outras nitrosureias, anormalidades renais caracterizadas por redução do tamanho dos rins, azotemia progressiva e insuficiência renal. Danos aos rins também foram observados ocasionalmente em pacientes que receberam doses totais mais baixas.

- **Reações Adversas no Sistema Nervoso**

Ataxia, tontura e dor de cabeça foram observadas com muita frequência. Comum: Encefalopatia em terapia com altas doses e dose-limitante.

Frequência não conhecida: dor muscular, epilepsia, convulsões, convulsão grande mal.

- **Reações Adversas Cardiovasculares**

Hipotensão e taquicardia.

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

A ginecomastia tem sido observada ocasionalmente. Infertilidade e teratogênese também foram observadas.

- **Reações Adversas Raras**

Febre, encefalopatia, cefaleia, dispneia, dor no peito, dificuldade respiratória, doença pulmonar intersticial, rash cutâneo, parestesia oral.

- **Reações Adversas Muito Raras**

Infecção, esfoliação na pele, inchaço na face, inchaço gengival, diarreia, alopecia, parestesia, desorientação, inflamação nas mucosas, desconforto no peito, conjuntivite, broncoespasmo, alveolite, síndrome do desconforto respiratório agudo, infecção por citomegalovírus, sensação de queimação na pele, dermatite alérgica, dor nos olhos, edema labial, dor na boca, dor no maxilar, agitação, síndrome das pernas inquietas, dor nos dentes, dor musculoesquelética, flebite, herpes zoster, policromasia, reticulose, icterícia, infecção por Staphylococcus, nefropatia tóxica, microftalmia, hipermetropia, dor nas costas, acidose metabólica, tensão muscular, desconforto oral, enxaqueca, erupção cutânea tóxica.

- **Outras Reações Adversas**

Neurorretinite, dor torácica, cefaleia, reações alérgicas. Queimação no local de injeção é comum, mas trombose verdadeira é rara. Toxicidade local do tecido mole tem sido reportada após extravasamento de carmustina. Infiltração de carmustina pode resultar em inchaço, dor, eritema, sensação de queimação e necrose cutânea.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

REFERÊNCIAS

1. Stewart L, Burdett S. Glioma Meta-analysis Trialists Group (GMT). Chemotherapy for high-grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003913. DOI: 10.1002/14651858.CD003913.
2. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group*. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–18.
3. Brandes AA et al. Early chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy in high grade glioma. *J Neurooncol.* 1996 Dec;30(3):247-55.
4. Boiardi A et al Cisplatin and BCNU chemotherapy for anaplastic oligoastrocytomas. *J Neurooncol.* 2000 Aug;49(1):71-5
5. Schold SC Jr et al. Randomized comparison of diaziquone and carmustine in the treatment of adults with anaplastic glioma. *J Clin Oncol.* 1993 Jan;11(1):77-83
6. Vitanovics D et al. BCNU-DBD (Dibromodulcitol) chemotherapy of recurrent supratentorial anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Neoplasma.* 2002;49(5):342-5.
7. Yung WK et al Intravenous BCNU and AZQ in patients with recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol.* 1989 Sep;7(3):237-40.
8. Brandes AA Tosoni The Basso U Reni M Valduga F, S Monfardini, et al. Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolomide chemotherapy: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncology (GICNO). *J Clin Oncol* 2004 Dec 1; 22 (23): 4779-86.
9. Reithmeier et al. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010, 10:30.
10. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone for the treatment multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998 Dec; 16 (12): 3832-42.
11. Martin M Oken, David P Harrington, Neil Abramson, Robert A Kyle, et al. Comparison of Melphalan and Prednisone with Vincristine, Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide and Prednisone in the treatment of Multiple Myeloma. *Cancer* 1997; 79:1561-7
12. Monconduit M, JF Menard, Michaux JL, Le Loet X, Bernard JF, Grosbois B, et al. VAD or VMBCP in severe multiple myeloma. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur le Myelome (GERM). *Br J Haematol* 1992 Feb; 80 (2): 199-204.
13. Mineur P, Menard JF, Le Loet X, Bernard JF, Grosbois B, Pollet JP, et al. VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide- prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol* 1998 Nov; 103 (2): 512-7.
14. Hoppe RT. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Disease / Lymphoma. 2009.
15. R Colwill, Crump M, F Couture, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM the salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995 Feb; 13 (2): 396-402.
16. Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2001 Apr;113(1):161-71.
17. Benekli M et al. Intensive conditioning regimen of etoposide (VP-16), cyclophosphamide and carmustine (VCB) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Apr;41(7):613-9.
18. NCCN guidelines Version 2.2015 Accessed at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf on 30th Jun 2015.
19. M B. van't Veer, Daphne de Jong, Marius MacKenzie et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(4):524-30.
20. Auger-Quittet S, Duny Y, Daures JP et al. Outcomes after (90) Yttrium-ibritumomab tiuxetan- BEAM in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2014 Aug;3(4):927-38.
21. Wildes TM, Augustin KM, Sempek D et al. Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell transplant for relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jul;14(7):840-6
22. Shimoni A1, Avivi I, Rowe JM et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer.* 2012 Oct 1;118(19):4706-14.
23. Wondergem MJ, Zijlstra JM, de Rooij M et al. Improving survival in patients with transformed B cell non Hodgkin lymphoma: consolidation with ⁹⁰Yttrium ibritumomab tiuxetan-BEAM and autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2012 May;157(3):395-7

24. Vose JM, Carter S, Burns LJ et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. J Clin Oncol. 2013 May 1;31(13):1662-8.
25. Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008 Oct 1;112(7):2687-93.
26. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
27. OSHA Technical Manual. TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
28. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm-. 2006; 63: 1172-1193.
29. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5143.0063

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
FTO Unit VII, Vishakhapatnam, India.

Registrado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Guido Caloi, 1985, galpão 11
Jd. São Luís – São Paulo – SP
CEP: 05802-140
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Aparecida de Goiânia - Brasil
CNPJ nº 03.978.166/0007-60

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (27/05/2025)

CR_0326/BL-04PS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/03/2026	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	27/03/2026	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	27/03/2026	Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB + DIL FA VD TRANS X 3 ML
27/05/2025	0715129/25-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	27/05/2025	0715129/25-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	27/05/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB + DIL FA VD TRANS X 3 ML
31/03/2025	0435397257	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	31/03/2025	0435397257	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação noBulário RDC 60/12	31/03/2025	Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB + DIL FA VD TRANS X 3 ML
05/05/2022	2676060/22-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2022	2676060/22-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2022	Inclusão inicial do Texto de Bula no bulário	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB + DIL FA VD TRANS X 3 ML