

## BULA GLIADEL – PROFISSIONAL DE SAÚDE

# GLIADEL®

CARMUSTINA

### APRESENTAÇÕES

#### IMPLANTE BIODEGRADÁVEL PARA USO INTRALESIONAL

Embalagem contendo 8 implantes, embalados individualmente em sachês. Cada implante contém 7,7 mg de carmustina. O conteúdo do sachê interno é estéril e esta embalagem visa manter a esterilidade do produto e protegê-lo de umidade. O sachê externo é uma sobrecamada destacável.

**A superfície externa do sachê não é estéril.**

#### VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRACRANIANA

#### USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

**CUIDADO: Agente citotóxico**

#### COMPOSIÇÃO

Cada implante GLIADEL contém: 7,7 mg de carmustina.

Sistema de liberação: polifeprosana 20 - 192,3 mg de um copolímero polianidrido biodegradável estéril.

GLIADEL é um implante estéril, quase branco a amarelo claro de aproximadamente 1,45 cm de diâmetro e 1 mm de espessura. A carmustina [1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea, ou BCNU] é um agente oncolítico de nitrosourea. O copolímero, polifeprosana 20, consiste de poli[bis(p-carboxifenoxi) propano: ácido sebácico] em uma proporção molar 20:80 e é usado para controlar a liberação local da carmustina. A carmustina é homogeneamente distribuída na matriz do copolímero.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

GLIADEL implante é indicado em pacientes com glioma de alto grau de malignidade recentemente diagnosticado como um adjuvante à cirurgia e ao tratamento por radiação.

GLIADEL implante é indicado como um adjuvante à cirurgia em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente para os quais a ressecção cirúrgica é indicada.

## 2. 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 GLIADEL (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 GLIADEL Implante comparado a 2 pacientes (2%) recebendo placebo. As mortes no braço GLIADEL 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**

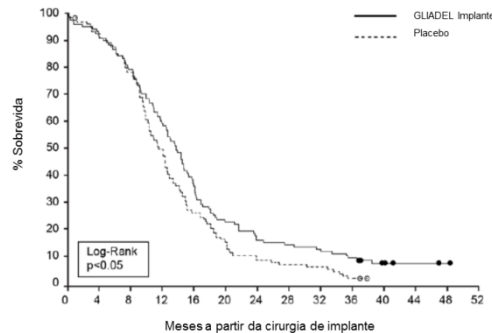
### Sobrevida Global em Pacientes com Glioma Recentemente Diagnosticado, Estudo 1.

Sobrevida Global – ITT*	Gliadel Implante (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 par 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 GLIADEL Implante 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 GLIADEL Implante 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 GLIADEL Implante. As reações adversas observadas nos pacientes tratados com GLIADEL Implante estão na Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS. Meningite ocorreu em 4 pacientes recebendo GLIADEL Implantes e em nenhum dos pacientes recebendo placebo. Meningite bacteriana foi confirmada em 2 pacientes: o primeiro com início quatro dias após a implantação de GLIADEL; o Segundo após ressecção para recorrência do tumor 155 dias após a implantação de GLIADEL. 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

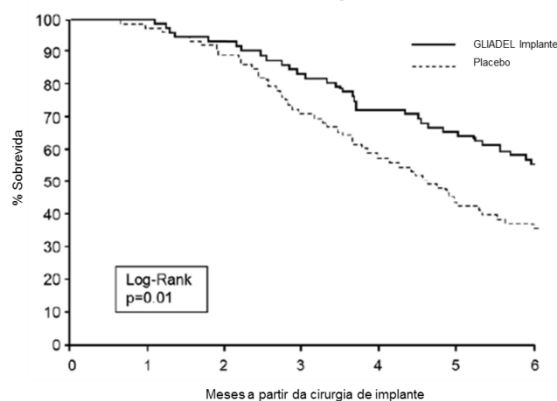
resumidas na Tabela 2 e Figuras 2 e 3. Não foi observado prolongamento da sobrevida em pacientes com diagnósticos patológicos diferentes de glioblastoma multiforme.

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

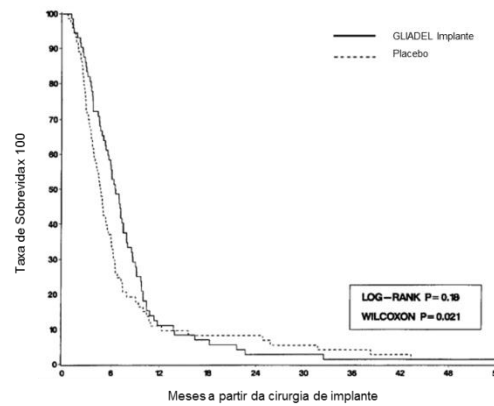
	<b>Gliadel</b>	<b>Placebo</b>
<b>GLIOBLASTOMA MULTIFORME</b>	n = 72	n = 73
<b>Sobrevida em 6 Meses</b>		
Número de mortes, n (%)	32	47
Taxa de sobrevida em 6 meses (%)	56%	36%
Valor-p do teste Log-Rank	0,013**	
Valor-p do teste Gehan's generalized Wilcoxon	0,015**	
<b>Sobrevida global</b>		
Número de 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 Gehan's generalized Wilcoxon	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 Multifforme Recorrente –**  
**Curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamento**



#### Referências Bibliográficas:

- 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 focal chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro- Oncology* [serial online], Doc. 02-023, February 10, 2003. URL <http://neuro-oncology.mc.duke.edu> - A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.
- 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.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

GLIADEL 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 GLIADEL 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 GLIADEL 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 GLIADEL Implante no tecido do cérebro humano não foram determinadas. Os níveis plasmáticos de carmustina após GLIADEL Implante 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 GLIADEL são biodegradáveis no cérebro humano quando inseridos na cavidade após a ressecção do tumor. A taxa de biodegradação é variável de paciente para paciente.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

GLIADEL é contraindicado em indivíduos que demonstraram hipersensibilidade à carmustina ou qualquer um dos componentes do implante.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pacientes submetidos à craniotomia para glioma maligno e implantação de carmustina devem ser monitorados de perto para complicações conhecidas de craniotomia, incluindo convulsões, infecções intracranianas, cicatrização anormal e edema cerebral. Casos de efeito de massa intracerebral não responsiva a corticosteroides foram descritos em pacientes tratados com GLIADEL Implante, incluindo um caso levando à herniação cerebral.

O desenvolvimento de edema cerebral com efeito de massa (devido à recorrência do tumor infecção intracraniana, ou necrose) podem necessitar de reoperação e, em alguns casos, a remoção de GLIADEL Implante. Deve ser garantida a monitorização cuidadosa de pacientes tratados com GLIADEL implante para edema cerebral/hipertensão craniana, com consequente uso de esteroides. O vazamento de fluido cerebrospinal foi mais comum em pacientes tratados com o implante de carmustina do que em pacientes tratados com placebo. Atenção para um fecho dural à prova d'água e cuidado com a ferida são indicados.

Comunicação entre a cavidade da ressecção cirúrgica e o sistema ventricular deve ser evitada para prevenir a migração dos implantes para o sistema ventricular e causar uma hidrocefalia obstrutiva. Se existir uma comunicação maior que o diâmetro de um implante, esta deve ser fechada antes da implantação do implante.

Tomografia computadorizada e imagem de ressonância magnética da cabeça podem demonstrar o aumento do tecido cerebral circundando a cavidade de ressecção após a implantação de carmustina. Este aumento pode representar edema e inflamação causada pelo GLIADEL Implante de carmustina ou progressão do tumor.

**Gravidez (categoria D): Este medicamento não deve ser usado em mulheres grávidas sem orientação médica. Informe a seu médico imediatamente em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Resumo do risco**

GLIADEL Implante pode causar dano fetal quando administrado a mulher grávida. Não há estudos com GLIADEL Implante; entretanto, carmustina, o componente ativo do GLIADEL Implante, é embriotóxica e teratogênica em ratos em exposições menores que a exposição na dose humana recomendada em uma base de mg/m<sup>2</sup> e embriotóxica em coelhos em exposições similares às exposições na dose humana recomendada em uma base de mg/m<sup>2</sup>. Se esta droga for usada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento, a paciente deve ser avisada do dano potencial para o feto.

#### **Dados em Animais**

Não há estudos de avaliação da toxicidade reprodutiva de GLIADEL Implante; entretanto, carmustina, o componente ativo de GLIADEL Implante, é embriotóxica e teratogênica em ratos em doses intraperitoniais de 0,5 mg/kg/dia ou maiores quando dadas do dia 6 ao dia 15 da gestação. Carmustina causou malformações fetais (anoftalmia, micrognatia, onfalocele) a 1,0 mg/kg/dia (cerca de 0,12 a dose humana recomendada, oito implantes de 7.7 mg carmustina/implante, em uma base de mg/m<sup>2</sup>). Carmustina foi embriotóxica em coelhos em doses intravenosas de 4,0 mg/kg/dia (cerca de 1,2 vezes a dose humana recomendada em uma base de mg/m<sup>2</sup>). Embriotoxicidade foi caracterizada por mortes embriofetais aumentadas, número de filhotes reduzido, e tamanho reduzido dos filhotes.

**Lactação:** Não se sabe se a carmustina, ou os componentes do implante são excretados no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e há potencial para reações adversas graves com o uso da carmustina em bebês durante o aleitamento, é recomendado que as pacientes recebendo GLIADEL Implante descontinuem a amamentação.

**Carcinogênese, Mutagênese, Dano à Fertilidade:** Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou dano à fertilidade com GLIADEL Implante. Estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade e de danos à fertilidade foram conduzidos com carmustina, o componente ativo do GLIADEL Implante. A carmustina foi carcinogênica em ratos e camundongos quando administrada por injeção intraperitoneal em doses mais baixas àquelas liberadas pelo GLIADEL Implante na dose recomendada. Houve aumento

na incidência de tumor em todos os animais tratados. A carmustina foi mutagênica *in vitro* (ensaio de Ames, ensaio HGPRT de linfoblasto humano) e clastogênica tanto *in vitro* (ensaio de micronúcleo de célula de hamster V79) quanto *in vivo* (ensaio SCE em tumores cerebrais de roedores, ensaio de micronúcleo de medula óssea de camundongo).

Em ratos machos a carmustina causou degeneração testicular em doses intraperitoneais de 8 mg/kg/semana por oito semanas (cerca de 1,3 vezes a dose humana recomendada em uma base de mg/m<sup>2</sup>).

### **Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir Veículos ou Operar Maquinário**

O paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

### **Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia do GLIADEL em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### **Pacientes Idosos**

Os estudos clínicos conduzidos com GLIADEL Implante não incluíram número suficiente de pacientes maiores de 65 anos de idade para determinar se há resposta de eficácia e segurança diferente de pacientes mais jovens.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações de GLIADEL com outras drogas não foram formalmente avaliadas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

GLIADEL deve ser armazenado em um freezer a temperatura de -20°C. Sob esta condição de armazenamento o produto tem um prazo de validade de 48 meses.

**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.**

Sachês externos fechados podem ser mantidos à temperatura de não mais que 22°C por um máximo de seis horas.

O produto pode ser recongelado somente uma vez se os sachês não tiverem sido abertos e mantidos por um máximo de 6 horas a uma temperatura de não mais que 22°C. Após recongelamento, o produto deve ser usado dentro de 30 dias.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Cada GLIADEL Implante contém 7,7 mg de carmustina, resultando em uma dose de 61,6 mg quando 8 implantes são implantados. É recomendado que no máximo 8 implantes

sejam colocados na cavidade de ressecção se o tamanho e formato da mesma permitirem. Se o tamanho e formato não acomodarem 8 implantes, o número máximo de implantes como permitido deve ser colocado. Como não há experiência clínica não mais que 8 implantes devem ser usados por procedimento cirúrgico.

É recomendado que o implante seja retirado da embalagem estéril somente no momento da implantação nas cavidade de ressecção.

**Manuseio e Descarte:** Os implantes devem ser manuseados somente por pessoal usando luvas cirúrgicas porque a exposição à carmustina pode causar queimadura grave e hiperpigmentação da pele. O uso de luvas duplas é recomendado e as luvas externas devem ser descartadas em um recipiente de lixo de risco biológico após o uso. Um instrumento cirúrgico dedicado ao manuseio dos implantes deve ser usado para a colocação do implante. Se a repetição de uma intervenção neurocirúrgica for indicada, qualquer implante ou resto de implante deve ser manuseado como um agente potencialmente citotóxico. Qualquer produto não usado ou material de descarte deve ser descartado como material citotóxico de acordo com os procedimentos do hospital.

GLIADEL implante deve ser manuseado com cuidado. Os sachês contendo GLIADEL implante devem ser enviados para a sala de cirurgia e permanecerem fechados até que seja o momento da colocação dos implantes. **A superfície externa do sachê não é estéril.** **Caso derrube um implante, ele deve ser descartado apropriadamente.**

#### Instruções para abertura do sachê contendo implante de GLIADEL



**Figura 1:** Para remover o laminado interno estéril do sachê externo, localizar a extremidade e lentamente puxar em um movimento para fora.



**Figura 2:** NÃO puxar em um movimento para baixo apoiando as articulações dos dedos sobre o sachê. Isto pode exercer pressão no implante e causar sua quebra.



**Figura 3:** Remover o sachê interno prendendo a borda **dobrada** e puxando para cima.



**Figura 4:** Para abrir o sachê interno, gentilmente segurar a borda dobrada e cortar em uma forma parecida com um arco ao redor do implante.



**Figura 5:** Para remover o GLIADEL Implante, gentilmente prender o implante com a ajuda de pinças e colocá-lo em um campo estéril designado.

Uma vez que o tumor foi ressectado, a patologia do tumor confirmada, e obtida a hemostasia, até 8 implantes de GLIADEL Implante podem ser colocados para cobrir o máximo possível a cavidade de ressecção. Ligeira sobreposição dos implantes é aceitável. Implantes quebrados ao meio podem ser usados, mas implantes quebrados em mais de 2 partes devem ser descartados em um recipiente de risco biológico. Celulose regenerada oxidada (Surgicel®) pode ser colocada sobre os implantes para fixá-los contra a superfície da cavidade. Após a colocação dos implantes, a cavidade da ressecção deve ser irrigada e a dural fechada de modo resistente à água.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

O espectro de eventos indesejáveis observados em pacientes com glioma de alto grau de malignidade recentemente diagnosticado e gliomas malignos recorrentes foi geralmente

consistente com aquele encontrado em pacientes submetidos à craniotomia para gliomas malignos.

Reações adversas dos estudos clínicos estão descritos abaixo por frequência. Os parâmetros de frequência são definidos como: Muito Comum (> 1/10), Comum (> 1/100 e < 1/10), Incomum (> 1/1.000 e < 1/100), Rara (> 1/10.000 e < 1.000) e Muito rara (> 1/10.000).

### **Cirurgia Primária**

Os dados seguintes são os eventos adversos que ocorreram mais frequentemente observados em 5% ou mais dos 120 pacientes com glioma maligno recentemente diagnosticados durante o estudo.

### **Sistema Endócrino**

Comum: diabetes mellitus.

### **Transtornos Metabólicos e Nutricionais**

Muito Comum: cicatrização anormal.

Comum: edema periférico.

### **Sistema Nervoso**

Muito Comum: hemiplegia, convulsão, confusão, edema cerebral, afasia, depressão, sonolência, transtorno da fala.

Comum: amnésia, hipertensão intracraniana, transtorno de personalidade, ansiedade, paralisia facial, neuropatia, ataxia, hipoestesia, parestesia, pensamento anormal, marcha anormal, tontura, convulsão *grand mal*, alucinações, insônia, tremor.

### **Transtornos visuais**

Comum: edema conjuntival, visão anormal, defeito de campo visual.

### **Sistema Cardiovascular**

Muito Comum: tromboflebite profunda.

Comum: embolismo pulmonar, hemorragia.

### **Sistema Respiratório**

Comum: pneumonia

### **Sistema Digestório**

Muito Comum: náusea, vômito, constipação.

Comum: diarreia, dor abdominal.

### **Pele Anexos**

Muito Comum: rash, alopecia.

### **Sistema Urogenital**

Comum: infecção do trato urinário, incontinência urinária.

### **Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração**

Muito Comum: Reação de agravamento, dor de cabeça, astenia, infecção, febre, dor.

Comum: dor nas costas, edema facial, dor no peito, abscesso, injúria acidental.

Hipertensão intracraniana foi presente em mais pacientes tratados com GLIADEL Implante do que em pacientes do grupo placebo (9.2% vs. 1.7%). Este índice foi observado tardiamente, ou seja, na recorrência do tumor, e, era improvável estar associado ao uso de GLIADEL Implante.

Vazamento de fluido cérebro-espinhal foi mais comum em pacientes tratados com GLIADEL Implante do que em pacientes do grupo placebo. No entanto, infecções intracranianas e cicatrização anormal não foram aumentados.

### **Cirurgia para Doença Recorrente**

Os seguintes eventos adversos pós-operatórios foram observados em 4% ou mais dos 110 pacientes recebendo GLIADEL Implante na cirurgia recorrente. Exceto para efeitos do sistema nervoso, onde há possibilidade que os implantes de placebo possam ter sido responsáveis, somente os eventos mais comuns no grupo do GLIADEL Implante foram listados.

Estes eventos adversos não estavam presentes no período pré-operatório nem pioraram no pós-operatório durante o período de acompanhamento. O período de acompanhamento foi de até 71 meses.

### **Transtornos Metabólicos e Nutricionais**

Muito Comum: cicatrização anormal.

### **Sistema Nervoso**

Muito Comum: convulsão, hemiplegia, dor de cabeça, sonolência, confusão.

Comum: afasia, estupor, edema cerebral, hipertensão intracraniana, meningite ou abscesso.

### **Sistema Digestório**

Comum: náusea, náusea e vômito.

### **Pele e Anexos**

Comum: rash.

### **Sistema Urogenital**

Muito Comum: Infecção do trato urinário.

### **Corpo como um todo**

Muito Comum: febre.

Comum: dor.

Os seguintes eventos adversos foram relatados em menos que 4% mas pelo menos 1% dos pacientes tratados com GLIADEL Implante em todos os estudos. Os eventos listados não

estavam presentes no pré-operatório nem pioraram no pós-operatório. Não se pode determinar se GLIADEL Implante causou estes eventos.

### **Sistema Hêmico e Linfático**

Comum: trombocitopenia, leucocitose.

### **Transtornos Metabólicos e Nutricionais**

Comum: hiponatremia, hiperglicemia, hipocalcemia.

### **Sistema Nervoso**

Comum: hidrocefalia, depressão, pensamento anormal, ataxia, tontura, insônia, monoplegia, coma, amnésia, diplopia, reação paranoide.

Incomum: hemorragia cerebral, infarto cerebral.

### **Transtornos Visuais**

Comum: defeito do campo visual, dor no olho.

### **Sistema Cardiovascular**

Comum: hipertensão, hipotensão.

### **Sistema Respiratório**

Comum: infecção, pneumonia aspirativa.

### **Sistema Digestório**

Comum: diarreia, constipação, disfagia, hemorragia gastrointestinal, incontinência fecal.

### **Pele e Anexos**

Comum: rash.

### **Sistema Musculoesquelético**

Comum: infecção.

### **Sistema Urogenital**

Comum: incontinência urinária.

### **Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração**

Muito Comum: edema periférico, dor no pescoço, injúria acidental, dor nas costas, reação alérgica, astenia, dor no peito, sepse.

As 4 categorias seguintes de eventos adversos são possivelmente relacionadas ao tratamento com GLIADEL Implante. A frequência com a qual elas ocorreram nos estudos randomizados junto com os detalhes descritivos é fornecida abaixo.

**1. Convulsões:** No estudo de cirurgia inicial, a incidência de convulsões dentro dos primeiros 5 dias após a colocação do implante foi de 2,5% no grupo de pacientes que recebeu GLIADEL implante. No estudo de cirurgia para doença recorrente, a incidência de

convulsões pós-operatórias foi 19% em ambos pacientes recebendo GLIADEL Implante. No estudo, 12/22 (54%) dos pacientes tratados com GLIADEL Implante experimentaram a primeira convulsão nova ou piorada dentro dos primeiros cinco dias pós-operatórios. O tempo mediano de início da primeira convulsão nova ou piorada foi 3,5 dias em pacientes tratados com GLIADEL Implante.

**2. Edema Cerebral:** No estudo de cirurgia inicial, edema cerebral foi notado em 22,5% dos pacientes tratados com GLIADEL Implante e em 19,2% dos pacientes tratados com placebo. Desenvolvimento de edema cerebral com efeito de massa (devido à recorrência do tumor, infecção intracraniana, ou necrose) pode necessitar reoperação e, em alguns casos, remoção de GLIADEL Implante ou seus restos.

**3. Anormalidades de Cicatrização:** As seguintes anormalidades de cicatrização foram relatadas nos estudos clínicos de GLIADEL Implante: deiscência da ferida, cicatrização da ferida retardada, efusões subdurais, subgaleais ou da ferida, e vazamento de fluido cérebro-espinhal. No estudo de cirurgia inicial, vazamentos de fluido cérebro-espinhal ocorreram em 5% dos recipientes de GLIADEL Implante. Durante a cirurgia, um fechamento dural resistente à água deve ser obtido para minimizar o risco de vazamento de fluido cérebro-espinhal.

**4. Infecção Intracraniana:** No estudo de cirurgia inicial, a incidência de abscesso cerebral ou meningite foi 5% em pacientes tratados com GLIADEL Implante. No estudo de recorrência, a incidência de abscesso cerebral ou meningite foi 4% em pacientes tratados com GLIADEL Implante.

**"Atenção: este produto é um medicamento que possui FORMA FARMACEUTICA NOVA no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."**

## 10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com o uso de mais que 8 implantes de GLIADEL por procedimento cirúrgico.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº : 1.7310.0004

Farmacêutico Responsável: Luiz Rogério M. Silva – CRF-SP 22.132

**Fabricado por:** Eisai Inc., 6611 Tributary Street, Baltimore, Maryland 21224 – EUA.

**Importado por:** Eisai Laboratórios Ltda., Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644, São Paulo -  
SP – CEP: 04548-005  
CNPJ: 08.416.362/0001-70

**Distribuído por:**

Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda.  
Rua Trindade, 125, Bloco 03, Jardim Margarida, Vargem Grande Paulista – SP - CEP  
06730-000  
CNPJ: 21.896.000/0001-91

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-580-3028

**Uso restrito a hospitais**

**Venda sob prescrição médica**

**CUIDADO: Agente citotóxico**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/Set/2016**



**Papel reciclável**

CCDS v.01nov14RAQ01\_15 (GDLv1)