

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

#### Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de solvente contém 3 ml de etanol anidro (equivalente a 2,37 g).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

Pó: flocos amarelos pálidos liofilizados ou massa congelada.

Solvente: líquido transparente incolor.

O pH das soluções para perfusão prontas a usar é de 4.0 a 6.8.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

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

- tumores cerebrais (glioblastoma, gliomas do tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma eependimoma), metástases cerebrais;
- terapêutica secundária no linfoma não-Hodgkin e doença de Hodgkin.
- tratamento condicionante antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) no caso de doenças hematológicas malignas (doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin).
- Mieloma múltiplo - em combinação com glicocorticóides, como por exemplo a prednisona.

#### 4.2. Posologia e modo de administração

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

##### Posologia:

##### Doses iniciais

A dose recomendada de Carmustine Waymade como agente único em doentes sem experiência prévia de tratamento é de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 6 semanas. Esta dose pode ser administrada como dose única ou dividida em perfusões diárias, como 75 a 100 mg/m<sup>2</sup>, em dois dias sucessivos.

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

##### Monitorização e doses subsequentes

O tratamento seguinte com Carmustine Waymade não deve ser administrado até que os elementos circulantes do sangue tenham regressado a níveis aceitáveis (plaquetas acima de 100 000/mm<sup>3</sup>, leucócitos acima de 4000/mm<sup>3</sup>), o que geralmente ocorre em seis semanas. Os hemogramas devem ser monitorizados frequentemente e os ciclos repetidos não devem ser administrados antes das seis semanas devido a toxicidade hematológica retardada.

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

| Nadir após dose anterior   |                           | Percentagem da dose anterior a administrar |
|----------------------------|---------------------------|--|
| Leucócitos/mm <sup>3</sup> | Plaquetas/mm <sup>3</sup> |  |
| >4 000                     | >100 000                  | 100%                                       |
| 3000 – 3999                | 75 000 - 99 999           | 100%                                       |
| 2 000 – 2 999              | 25 000 - 74 999           | 70%  |
| <2 000                     | <25 000                   | 50%  |

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

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

terapêutica com carmustina deve ser descontinuada.

### Tratamento condicionante antes de TCPH

A carmustina é administrada em conjunto com outros agentes quimioterapêuticos em indivíduos com doenças hematológicas malignas antes de TCPH, numa dosagem de 300 a 600 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa.

### Populações especiais:

#### População pediátrica

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

#### Idosos:

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

#### Compromisso renal

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

#### Modo de administração

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

Ao reconstituir o pó com o solvente fornecido, uma solução tem de ser preparada adicionando mais 27 ml de água para preparações injetáveis. A solução reconstituída é uma solução límpida, incolor a amarelada clara. A solução reconstituída deve ser posteriormente diluída com 500 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg / ml (0,9%) ou solução injetável de Dextrose 50 mg / ml (5%).

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

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

#### 4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção 6.1.
- Depressão grave da medula óssea.
- Insuficiência renal grave (terminal)
- Crianças e adolescentes
- Amamentação

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

A toxicidade pulmonar, caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose, ocorre com uma frequência que vai até 30 %. Esta pode ocorrer num prazo de 3 anos de terapêutica e parece estar relacionada com doses cumulativas de 1200-1500 mg/m<sup>2</sup>, estando associada a uma maior probabilidade de fibrose pulmonar. Os fatores de risco incluem tabagismo, presença de uma doença respiratória, anomalias radiográficas pré-existentes, irradiação torácica sequencial ou concomitante e associação com outros agentes causadores de lesões pulmonares. Devem ser realizados estudos de valor de referência de linha de base da função pulmonar e radiografia torácica, juntamente com testes de função pulmonar frequentes durante o tratamento. Os doentes com uma linha de base inferior a 70 % da capacidade vital forçada prevista (CVF) ou capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) estão particularmente em risco.

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

O tratamento de carmustina em doses elevadas (especialmente com 600 mg/m<sup>2</sup>) antes do transplante de células estaminais hematopoéticas tem demonstrado um aumento do risco da incidência e gravidade de toxicidades pulmonares. Por este motivo, em doentes com outros fatores de risco de toxicidades pulmonares, a administração de carmustina deve ser ponderada face aos riscos.

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

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

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

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

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

A toxicidade da medula óssea é uma reação adversa tóxica frequente e grave da carmustina. O hemograma completo deve ser monitorizado frequentemente durante pelo menos seis semanas após uma dose. Em caso de diminuição do número de plaquetas, leucócitos ou eritrócitos circulantes, quer por quimioterapia anterior quer por outras causas, a dose deve ser ajustada (ver Quadro 1, secção 4.2). A função hepática, renal e pulmonar deve ser verificada e monitorizada regularmente durante o tratamento (ver secção 4.8).

Não devem ser administradas doses repetidas de Carmustine Waymade com mais frequência do que a cada seis semanas. A toxicidade da carmustina sobre a medula óssea é cumulativa e, por conseguinte, o ajuste da dose deve ser considerado com base no nadir das contagens de células sanguíneas de doses anteriores (ver secção 4.2).

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

Uma dose de 200 mg/m<sup>2</sup> deste medicamento, administrada a um adulto de 70 kg, origina a exposição a 109.7 mg/kg de etanol, o que pode provocar um aumento na taxa de alcoolemia no sangue (TAS) de aproximadamente 18.3 mg/100 ml. Para fins de comparação, se um adulto beber um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, o seu TAS será de aproximadamente 50 mg/100 ml. A administração concomitante com medicamentos contendo, p. ex., propilenoglicol ou etanol poderá originar a acumulação de etanol e provocar o aparecimento de efeitos secundários. Uma vez que este medicamento é geralmente administrado lentamente ao longo de um período de 6 horas, os efeitos do álcool poderão ser reduzidos.

#### 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Fenitoína e dexametasona

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

##### Cimetidina

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

##### Digoxina

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

#### Melfalano

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

#### 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

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

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

##### Gravidez

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

##### Amamentação

Desconhece-se se a carmustina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O Carmustine Waymade é contra-indicado durante a amamentação. A amamentação não deve ser iniciada durante e até sete dias, após o tratamento. (ver secção 4.2).

##### Fertilidade

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

#### 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

#### Tabela de reações adversas

Os quadros seguintes apresentam as reações adversas à carmustina apresentadas em função da classe de sistemas de órgãos e convenção sobre a frequência da base de dados MedDRA por ordem de frequência decrescente:

- muito frequentes ( $\geq 1/10$ );
- frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ );
- raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ );
- muito raras ( $< 1/10\ 000$ );
- e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA  | Frequência       | Reações adversas  |
|---|------------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | Frequentes       | Leucemia aguda, displasia da medula óssea - após o uso a longo prazo.                             |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                    | Muito frequentes | Mielossupressão.  |
|   | Frequentes       | Anemia.   |
| Doenças do sistema nervoso  | Muito frequentes | Ataxia, tonturas, dor de cabeça.  |
|   | Frequentes       | Encefalopatia (terapêutica de dose elevada e limitadora da dose).                                 |
|   | Desconhecida     | Dor muscular, estado epilético, convulsão, convulsão de grande mal.                               |
| Afeções oculares  | Muito frequentes | Toxicidades oculares, rubor conjuntival transitório e visão turva devido a hemorragias da retina. |
| Cardiopatias  | Muito frequentes | Hipotensão, devido ao teor alcoólico do solvente (terapêutica de dose elevada).                   |

|  |                  |   |
|--|------------------|---|
|  | Desconhecida     | Taquicardia   |
| Vasculopatias                                    | Muito frequentes | Flebite.  |
|  | Raras            | Doença veno-oclusiva (terapêutica de dose elevada).   |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito Frequentes | Toxicidade pulmonar, fibrose intersticial (com terapêutica prolongada e dose cumulativa)*<br>Pneumonite.  |
|  | Raras            | Fibrose intersticial (com doses mais baixas).   |
| Doenças gastrointestinais                        | Muito frequentes | Potencial emetogénico.<br>Náuseas e vômitos - graves  |
|  | Frequentes       | Anorexia, obstipação, diarreia, estomatite.   |
| Afeções hepatobiliares                           | Frequentes       | Hepatotoxicidade, reversível, retardada até 60 dias após a administração (terapêutica de dose elevada e limitadora da dose), que se manifesta por: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento reversível da bilirrubina</li> <li>- aumento reversível da fosfatase alcalina</li> <li>- aumento reversível da SGOT.</li> </ul> |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos       | Muito frequentes | A dermatite com uso tópico melhora com uma concentração reduzida de produto composto, hiperpigmentação, transitória, com contacto accidental com a pele.  |
|  | Frequentes       | Alopecia, rubor (devido ao teor de álcool do solvente; aumentado com tempos de administração <1-2 h), reação no local da injeção.   |
|  | Desconhecida     | Perigo de extravasamento: vesicante   |
| Doenças renais e urinárias                       | Raras            | Toxicidade renal.   |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama            | Raras            | Ginecomastia.   |
|  | Desconhecida     | Infertilidade, teratogénese.  |
| Doenças do metabolismo e da nutrição             | Desconhecida     | Anomalias nos níveis de eletrólitos (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia).  |

\* Foi registado um risco acrescido de toxicidade pulmonar com o tratamento



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

Descrição de reações adversas selecionadas:

Mielossupressão

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Fibrose pulmonar (com desfecho fatal), infiltração pulmonar.

A toxicidade pulmonar tem sido observada em até 30 % dos doentes. Nos casos em que a toxicidade pulmonar tem um início precoce (em 3 anos de tratamento), verificaram-se infiltrações pulmonares e/ou fibrose pulmonar, algumas com desfecho fatal. Os doentes tinham entre 22 meses e 72 anos de idade. Os fatores de risco incluem tabagismo, doença respiratória, anomalias radiográficas existentes, radiação torácica sequencial ou concomitante, bem como combinação com outras substâncias ativas que podem causar lesões pulmonares. A incidência de reações adversas está provavelmente relacionada com a dose; doses cumulativas de 1200-1500 mg/m<sup>2</sup> foram associadas a um aumento da probabilidade de fibrose pulmonar. Durante o tratamento, os testes de função pulmonar (FVC, DLCO) devem ser realizados com regularidade. Os doentes que apresentam um valor de referência de linha de base < 70 % da capacidade vital forçada prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono nestes testes estão particularmente em risco.

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

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

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

#### Potencial emetogénico

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

#### Toxicidade renal

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

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente), ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

#### 4.9. Sobredosagem

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

Não existe disponível um antídoto especializado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamento antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureias, código ATC: L01AD01

#### Mecanismo de ação

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

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

#### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

#### População pediátrica

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

### 5.2. Pharmacokinetic properties

#### Distribuição

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

#### Biotransformação

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

#### Eliminação

Aproximadamente 60-70 % da dose total é excretada na urina em 96 horas e cerca de 10% como CO<sub>2</sub> respiratório. O destino do restante é indeterminado.

### 5.3. Dados de segurança pré-clínica

A carmustina revelou-se embriotóxica e teratogénica em ratos e embriotóxica em

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

#### Pó

sem excipientes.

#### Solvente

etanol anidro.

### 6.2. Incompatibilidades

#### Compatibilidade / Incompatibilidade com Recipientes (Containers)

A solução intravenosa é instável em recipientes de cloreto de polivinilo. A solução de carmustina só pode ser administrada em frascos de vidro ou recipientes de polipropileno. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3. Prazo de validade

#### Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos.

#### Após reconstituição e diluição

Após a reconstituição conforme recomendado, o Carmustine Waymade é estável durante 24 horas sob refrigeração (2 ° C - 8 ° C) num recipiente de vidro e protegido da luz.

A solução reconstituída posteriormente diluída com 500 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg / ml (0,9%) ou 500 ml de solução de Dextrose 50 mg/ml (5%) num recipiente de vidro ou polipropileno. Deve ser armazenado em temperatura ambiente, protegido da luz e utilizado dentro de 4 horas. Estas soluções também são estáveis durante 24 horas sob refrigeração (2 ° C - 8 ° C) e mais 6 horas à temperatura ambiente e protegidas da luz.

Do ponto de vista microbiano, a menos que o método de abertura / reconstituição / diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o período de conservação e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário.

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ° C - 8 ° C). Não congelar.

Manter os frascos para injectáveis do pó e do solvente na embalagem exterior para proteger da luz.

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

#### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

##### Pó:

Frasco de vidro âmbar tipo I (30 ml) com rolha de borracha bromobutílica cinza de 20 mm e selado com um vedante matte flip-off azul.

##### Solvente:

Frasco de vidro transparente Tipo I (5 ml) com rolha de borracha clorobutílica cinza de 13 mm e selado com um vedante matte flip-off azul.

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

#### 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

O produto liofilizado não contém conservantes e é adequado apenas a uma utilização única. O liofilizado pode aparecer como flocos secos ou massa seca congelada. A presença de uma película oleosa pode ser uma indicação de fusão do medicamento. Estes produtos devem ser rejeitados devido ao risco de terem sido sujeitos a temperaturas superiores a 30 °C. O medicamento nestas condições não deve ser utilizado. Quando tiver dúvidas quanto ao facto de o produto ter sido adequadamente refrigerado, deve inspecionar imediatamente todos os frascos para injetáveis na embalagem. Para verificação, segure o frasco para injetáveis sob luz forte.

##### Reconstituição e diluição para infusão

Dissolva 100 mg de carmustine liofilizada em pó com 3 ml do solvente anidro estéril e refrigerado fornecido na embalagem. A carmustina deve ser completamente dissolvida em etanol antes de se adicionar água estéril para injetáveis. De seguida, adicione assepticamente 27 ml de água estéril para injetáveis à solução alcoólica. A solução-mãe de 30 ml deve ser escrupulosamente agitada. A reconstituição, conforme recomendada, resulta numa solução límpida, incolor a amarelada clara.

Examine antes de usar os frascos reconstituídos para a formação de cristais. Se forem observados cristais, estes podem ser redissolvidos aquecendo o frasco à temperatura ambiente e agitar. Após a reconstituição, o Carmustine Waymade é estável durante 24 horas sob refrigeração (2 ° C - 8 ° C), deve ser armazenado num recipiente de vidro e protegido da luz.

A solução reconstituída deve ser posteriormente diluída com 500 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg / ml (0,9%) ou 500 ml de solução de Dextrose 50 mg/ml (5%). A solução reconstituída e diluída (ou seja, a solução pronta para uso) deve ser misturada durante pelo menos 10 segundos antes da administração. A solução pronta para uso deve ser armazenada à temperatura ambiente num recipiente de vidro ou polipropileno, protegido da luz e utilizado dentro de 4 horas. Estas soluções também são estáveis durante 24 horas sob refrigeração (2 ° C - 8 ° C) e mais 6 horas em temperatura ambiente protegidas da luz.

A solução reconstituída e diluída (ou seja, solução pronta para uso) deve ser administrada por via intravenosa e por gotejamento intravenoso durante um período de uma a duas horas e administração. A administração da infusão deve ser realizada usando um conjunto de infusão de PE sem PVC ou recipientes. Durante a administração do medicamento, o recipiente deve ser em vidro ou polipropileno. Certifique-se de que os recipientes de polipropileno usados são livres de PVC e DEHP. O carmustina tem um ponto de fusão baixo (30,5 ° C - 32,0 ° C ou 86,9 ° F - 89,6 ° F). A exposição deste medicamento a esta temperatura ou acima fará com que o medicamento se liquidifique e apareça como uma película de óleo nos frascos. Isto é um sinal de decomposição e os frascos devem ser descartados.

A infusão de Carmustine Waymade em períodos mais curtos pode produzir dor intensa e ardor no local da injeção. A área injetada deve ser monitorizada durante a administração (ver secção 4.2).

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

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Amsterdam,  
Países Baixos

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

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

APROVADO EM  
22-02-2022  
INFARMED

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**