

BULA PARA O PACIENTE
BECENUN (carmustina)
pó liofilizado para solução injetável

BECENUN®
carmustina

APRESENTAÇÃO

BECENUN pó liofilizado para solução injetável é apresentado na concentração 100 mg por frasco-ampola, em embalagem com 10 frascos-ampola, acompanhados de 10 ampolas com 3,0 mL de diluente estéril.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

BECENUN é indicado no tratamento paliativo (alivia temporariamente) como agente isolado ou em combinação com outros medicamentos quimioterápicos aprovados, nas seguintes doenças:

- Tumores Cerebrais - glioblastoma, glioma do tronco cerebral, astrocitoma;
- Mieloma múltiplo - em combinação com o medicamento prednisona;
- Doença de Hodgkin - como tratamento secundário em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva ou não respondem ao tratamento primário;
- Linfomas não-Hodgkin - como tratamento secundário em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva ou não respondem ao tratamento primário;
- Outros tumores sólidos - BECENUN tem sido usado no tratamento de melanoma maligno da pele em combinação com outros medicamentos, somente após outros métodos convencionais terem falhado.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

BECENUN age sobre o DNA e o RNA e também tem demonstrado inibir enzimas celulares.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BECENUN é contraindicado para indivíduos que já tenham demonstrado hipersensibilidade a este medicamento ou a qualquer componente de sua formulação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Adevertências:

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

- Toxicidade Pulmonar:

A toxicidade pulmonar induzida por BECENUN foi relatada e casos fatais de toxicidade pulmonar ocorreram (ver **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**). Exames relacionados ao funcionamento do pulmão devem ser realizados durante o tratamento. Pacientes com o valor inicial inferior a 70% da Capacidade Vital Forçada (CVF) prevista ou da capacidade difusora de monóxido de carbono (DL_{CO}) encontram-se particularmente em risco.

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

- Toxicidade Hematológica:

A supressão da medula óssea (diminuição da produção de células do sangue) é um efeito tóxico comum e grave de BECENUN (ver **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**). Exames laboratoriais para o monitoramento das células do sangue devem ser frequentemente realizados durante pelos menos 6 semanas após a administração do medicamento. Doses subsequentes de BECENUN não devem ser administradas com maior frequência do que a cada 6 semanas. Os efeitos tóxicos de BECENUN sobre a medula óssea são cumulativos, e, portanto o ajuste da dose deve ser considerado, de acordo com a contagem sanguínea anterior (ver **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**). As funções do fígado e dos rins também devem ser monitoradas.

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

BECENUN deve ser administrado por indivíduos experientes em terapia antineoplásica

- Uso na Gravidez:

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 BECENUN durante a gravidez não está estabelecido.

- Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade:

BECENUN demonstrou ser embriotóxico (tóxico ao feto) e teratogênico (causador de anomalias ao feto) em ratos e embriotóxico (tóxico ao feto) em coelhos em doses equivalentes às empregadas em seres humanos. BECENUN também afeta a fertilidade dos ratos machos em doses um pouco maiores que as utilizadas em humanos. BECENUN é carcinogênico (causador de tumores) em ratos e camundongos, produzindo um aumento acentuado na incidência de tumores em doses próximas às empregadas clinicamente.

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

- Uso Durante a Amamentação:

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

- Uso em Idosos:

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

BECENUN e os compostos resultantes de seu metabolismo são substancialmente excretados pelos rins, sendo que os riscos de reações tóxicas podem aumentar em pacientes que apresentam comprometimento no funcionamento dos rins. Considerando que os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentarem comprometimento no funcionamento dos rins, deve-se tomar cuidado na seleção de dose e a função dos rins deve ser monitorada neste pacientes (ver **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Interações Medicamentosas:

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

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

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

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

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de abertos, os frascos de BECENUN devem ser conservados sob refrigeração (2° a 8°C).

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em até 24 horas, desde que armazenado sob refrigeração (2° a 8°C).

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

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

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

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

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

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

Importante:

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

BECENUN apresenta um ponto de fusão baixo (aproximadamente 30,5° 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 o frasco maior em cada cartucho. Aproximar o frasco a uma luz forte para a inspeção. A carmustina terá o aspecto de uma pequena quantidade de flocos secos ou de uma massa congelada. Se isto for evidente, o BECENUN é adequado para uso e deve ser refrigerado imediatamente.

BECENUN pó liofilizado para solução injetável pode apresentar um aspecto físico variando de flocos-rendilhados a uma massa congelada, sem evidência de degradação do princípio ativo carmustina. **Não usar caso o produto tenha se liquefeito.**

A diluição de BECENUN no diluente estéril conforme recomendado em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO** resulta em uma solução clara, incolor ou levemente

amarelada.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BECENUN deve ser administrado por infusão intravenosa lenta. BECENUN **não** deve ser administrado por injeção intravenosa rápida.

A dose recomendada do BECENUN quando aplicado isolado em pacientes não tratados anteriormente é de 200 mg/m² por infusão intravenosa (IV) a cada 6 semanas. Pode ser utilizada numa dose única ou dividida em infusões diárias de 100 mg/m² por 2 dias seguidos. Quando BECENUN é usado em combinação com outros medicamentos mielodepressivos (depressores da função da medula óssea) ou em pacientes com baixa reserva medular, as doses devem ser ajustadas.

Um novo ciclo de BECENUN não deve ser aplicado 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 (exame de sangue) deve ser monitorado frequentemente, e ciclos repetitivos do medicamento não devem ser repetidos antes de 6 semanas por causa da toxicidade tardia.

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

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

Nadir (número mais baixo de células) após a dose anterior		% da dose anterior a ser aplicada
Leucócitos	Plaquetas	
> 4.000	> 100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
< 2.000	< 25.000	50%

- Uso Geriátrico

Em geral a seleção de dose em pacientes idosos deve ser cuidadosa, geralmente iniciando no limite inferior da dose recomendada, devido à maior frequência, nesta população, de diminuição do funcionamento do fígado, dos rins ou do coração, doenças associadas e utilização concomitante de vários medicamentos (ver **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Preparação de BECENUN para uso intravenoso:

Para facilitar a reconstituição, deixar o BECENUN e o diluente estéril (álcool etílico) atingir a temperatura ambiente (15°C a 30°C) antes da mistura. Dissolver o BECENUN completamente com 3 mL de diluente estéril e em seguida acrescentar, assepticamente (em ambiente ausente de microrganismos), 27 mL de água estéril

para injeção à solução alcoólica (o volume final do medicamento preparado será de 30 mL). Cada mL da solução resultante irá conter 3,3 mg de BECENUN 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 do BECENUN reconstituído com a pele, causa hiperpigmentação (manchas) transitória das áreas afetadas. Caso o BECENUN pó liofilizado ou solução entrem em contato com a pele ou mucosa, você deve lavar toda a região que entrou em contato com a solução imediatamente.

A solução de BECENUN preparado no diluente estéril conforme recomendado em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** poderá ser posteriormente diluída em soro fisiológico ou em soro glicosado a 5%. A solução reconstituída deve ser usada apenas por via intravenosa e administrada por infusão em um período de 1 a 2 horas. Se administrada em menor tempo, pode causar dor intensa e queimação no local da injeção. A infusão intravenosa rápida do BECENUN pode produzir rubor (vermelhidão) intenso da pele e sufusão da conjuntiva (extravasamento de líquido na região dos olhos) dentro de 2 horas, durando cerca de 4 horas.

Utilizar somente recipientes de vidro para a preparação e a aplicação de BECENUN.

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

O contato acidental da solução preparada de BECENUN com a pele tem causado queimação e excesso de pigmentação da pele nas áreas afetadas.

A fim de minimizar os riscos de exposição da pele, luvas impermeáveis devem ser utilizadas sempre durante a manipulação de frascos contendo BECENUN pó liofilizado para injeção. Isto inclui todas as atividades de manipulação em clínicas, salas de armazenamento e ambientes domiciliares de cuidado à saúde, incluindo abertura da embalagem, inspeção do produto, transporte, preparação da dose e administração.

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

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

Não há estudos dos efeitos de BECENUN 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.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

- Reações Adversas Pulmonares

A toxicidade pulmonar induzida por BECENUN foi relatada em uma frequência de até 30%. A toxicidade pulmonar usualmente ocorre dentro de um período de 3 anos do tratamento e é caracterizada por infiltrado e/ou fibrose pulmonar (substituição do tecido normal do pulmão pelo cicatricial). Ocorreram casos de toxicidade pulmonar que levaram à morte.

O aparecimento da toxicidade pulmonar induzida por BECENUN pode ocorrer a partir de 1 ano e 10 meses de idade até 72 anos. Os fatores que aumentam a probabilidade da toxicidade pulmonar induzida por BECENUN 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 recente 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 - 12 anos); a idade média dos sobreviventes do estudo prolongado foi de 10 anos (5 - 16 anos de tratamento). Todos os cinco pacientes tratados abaixo de 5 anos morreram por fibrose pulmonar. Nesta série, a dose de BECENUN não influenciou o resultado fatal nem a co-administração de vincristina ou irradiação espinal. Em todos os demais sobreviventes disponíveis para acompanhamento foi detectada evidência de fibrose pulmonar (ver **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

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

Reações adversas cuja frequência da ocorrência não é conhecida:

- Reações Adversas Hematopoiéticas (relacionadas aos componentes sanguíneos)

A mielodepressão (diminuição da produção de células do sangue) tardia é um frequente e grave evento adverso associado com a administração de BECENUN, consistindo principalmente em trombocitopenia (baixo número de plaquetas no sangue) e leucopenia (baixo número de leucócitos no sangue), as quais podem contribuir para hemorragias e infecções graves em pacientes já comprometidos. Geralmente ocorre 4 a 6 semanas após a administração do medicamento e está relacionada com a dose utilizada. A trombocitopenia é geralmente mais grave que a leucopenia, contudo, ambas podem ser toxicidades limitantes da dose. Anemia também ocorre, mas é geralmente menos severa. BECENUN pode produzir mielodepressão cumulativa (ver **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

A ocorrência de leucemia aguda e displasias (anomalias relacionadas ao desenvolvimento de um órgão ou tecido) da medula óssea foram relatadas em pacientes após tratamento de longo prazo com nitrosureias.

Aumento na mielotoxicidade (toxicidade à medula óssea), como leucopenia (redução de leucócitos no sangue) e neutropenia (redução de neutrófilos no sangue) foi relatada quando carmustina foi administrada em combinação com cimetidina (ver **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**).

- Reações Adversas Gastrointestinais

Náusea e vômito após a administração IV de BECENUN são observados com frequência. Estas toxicidades aparecem dentro de 2 horas, durando geralmente de 4 a 6 horas e estão relacionadas com a dose. A administração prévia de medicamentos antieméticos (que combatem sintomas como enjôo, náuseas e vômito) é eficaz no sentido de diminuir, e, às vezes, prevenir estes eventos adversos.

- Reações Adversas Hepáticas

Altas doses de BECENUN têm sido associadas com uma toxicidade ao fígado reversível, manifestada pelo aumento dos níveis das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas (substâncias que são produzidas pelo fígado).

- Reações Adversas Renais

Observou-se em pacientes que recebem altas doses cumulativas após tratamento prolongado com BECENUN e outras nitrosureias, anormalidades no funcionamento dos rins constituídas de redução do tamanho dos rins, azotemia (aumento de ureia e creatinina no sangue) progressiva e insuficiência na função dos rins. Danos aos rins também foram observados ocasionalmente em pacientes que receberam doses totais mais baixas.

- Reações Adversas Cardiovasculares

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

- Reações Adversas Raras

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

-Reações Adversas Muito Raras

Infecção, esfoliação na pele, inchaço na face, inchaço gengival, diarreia, queda de cabelos e/ou pelos, formigamento, desorientação, inflamação nas mucosas, desconforto no peito, conjuntivite, broncoespasmo, alveolite, 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, inflamação em veias, herpes zoster, policromasia, reticulose, coloração amarelada da pele e das mucosas, infecção por *Staphylococcus*, nefropatia tóxica, redução do tamanho dos olhos, dificuldade para enxergar para perto, dor nas costas, acidose metabólica, tensão muscular, desconforto oral, enxaqueca, erupção cutânea tóxica.

- Outras Reações Adversas

Neurorretinite (inflamação no nervo óptico e na retina), dor torácica, cefaleia (dor de cabeça), reações alérgicas.

Queimação no local de injeção é comum, mas trombose (formação de um coágulo na veia ou artéria) verdadeira é rara.

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

Toxicidade local do tecido mole tem sido reportada após extravasamento de BECENUN. Infiltração de BECENUN pode resultar em inchaço, dor, eritema, sensação de queimação e necrose cutânea.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não foi estabelecido o uso de antídotos comprovados para a superdosagem de BECENUN.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

Reg. MS – 1.0180.0113

Responsável Técnico:
Dra. Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº 12.529

Frasco-ampola fabricado por:
Emcure Pharmaceuticals Limited
Hinjawadi - Pune 411057 – India

Diluyente fabricado por:
Luitpold Pharmaceuticals Inc.
Luitpold Drive - Shirley (New York) - EUA

Embalado por:
Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo, Km 2800 - Sermoneta (Latina) - Itália

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/05/2012



Rev0512