

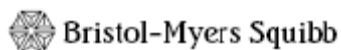


Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Becenun

Pó liofilizado para solução injetável

100mg



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 PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BECENUN é indicado na terapia paliativa, como agente isolado ou em combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados, em:

- **Tumores Cerebrais**¹- glioblastoma, glioma do tronco cerebral, astrocitoma;
- **Mieloma múltiplo**²- em combinação com prednisona;
- **Doença 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;
- **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;
- **Outros tumores sólidos**- BECENUN tem sido usado na terapia de melanoma maligno da pele⁵ em combinação com outros agentes terapêuticos, somente após outros métodos convencionais terem falhado.

¹CID C71 – Neoplasia maligna do encéfalo

²CID C90.0 – Mieloma múltiplo

³CID C81 – Doença de Hodgkin

⁴CID C83 – Linfoma não-Hodgkin difuso

⁵CID C43 – Melanoma Maligno da Pele

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Tumores Cerebrais

Uma metanálise realizada pela Cochrane¹ abordou a quimioterapia (QT) como tratamento para gliomas de alto grau. O uso de QT associada à radioterapia (RT) foi comparado à RT isolada pós-ressecção cirúrgica. Sua última atualização incluiu artigos até agosto de 2003. Foram incluídos dados de 12 ensaios aleatórios e

3.004 pacientes. Destes, 6 ensaios incluíam protocolos com carmustina. O resultado final da metanálise demonstrou um significativo aumento da Sobrevida Global atribuída à QT, com uma razão de chances ou Odds Ratio (OR) de 0,85 (IC 95%: 0,78 a 0,91; $p=0,0004$) e uma redução relativa de 15% no risco de morte. Isto equivale a um aumento absoluto na taxa de sobrevida em 1 ano de 6% (IC 95%: 3% a 9%), passando de 40% para 46%, e um aumento de 2 meses na mediana de tempo de sobrevida (IC 95%: 1 mês a 3 meses). As informações sobre Sobrevida Livre de Progressão (SLP) não estavam presentes em todos os ensaios, reunindo-se, então, 2.022 pacientes em oito estudos. A OR de 0,83 (IC 95% = 0,75 a 0,91) indica uma redução estatisticamente significativa ($p=0,00008$) de 17% de risco de progressão ou morte. Isto equivale a um benefício absoluto de 5% aos 2 anos (IC 95% = 2% a 8%) aumentando a SLP de 10% para 15%. A SLP mediana aumentou em um mês e meio (IC 95%: 0,5 a 3 meses), de 6 meses para 7 meses e meio. Os seis estudos que envolvem a carmustina estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos de Metanálise que utilizam carmustina em Gliomas de Alto Grau

Estudo	População	Intervenções	Desfechos
BTSG 6901 (Walker 1978)	n=193 Astrocitoma anaplásico após ressecção cirúrgica definitiva	QT + RT versus RT -BNCU 80 mg/m ² x3 IV, 6-8 semanas -RT 50-60 Gy 30-35f 6-7 semanas	SG OR=0,87 (0,58-1,29)
BTSG 7201 (Walker 1980)	n=356 Glioma maligno após ressecção cirúrgica definitiva	QT + RT versus RT -MeCCNU 220mg/m ² oral, 6-8 semanas -BCNU 80 mg/m ² x3 IV, 6-8 semanas-RT 60 Gy 30-35f 6-7 semanas	SG OR=0,85 (0,62-1,17)
BTSG 7501 (Green 1983)	n=309 Glioma maligno após ressecção cirúrgica definitiva	QT + RT versus RT -BCNU 80mg/m ² x3 IV, 8 semanas -PCB 150mg/m ² x 28 dias, 8 semanas	SG OR=0,83 (0,61-1,14)
EORTC 26882 (Hildebrand 1994)	n=270 Astrocitoma anaplásico e glioblastoma após biópsia estereotáxica, ressecção	QT + RT versus RT -DBD 700 mg/m ² x7 oral durante RT então BCNU 150 mg/m ² IV DBD 1000 mg/m ² oral, 6 semanas	SG OR=0,71 (0,51-1,00) SLP OR=0,64 (0,46-0,90)
Milan (Solero 1979)	n=105 Glioblastoma multiforme após ressecção total ou subtotal	QT + RT versus RT -BCNU 80mg/m ² x3 IV, 6-8 semanas -CCNU 130mg/m ² oral, 6-8 semanas	SG OR=0,80 (0,43-1,48) SLP OR=0,68 (0,36-1,27)
RTOG 7401 (Chang 1983)	n=512 Astrocitoma grau III/IV (Kernohan)	QT + RT versus RT -BCNU 80mg/m ² x3 IV, 6-8 semanas -MeCCNU 125mg/m ² oral, 8 semanas DTIC 150mg/m ² x5 IV, 4 semanas	SG OR=0,86 (0,66-1,11) SLP OR=0,91 (0,70-1,17)

BCNU – carmustina; DBD – Dibromodulcitol; OR – Odds Ratio; PCB – Procarbazona; QT – Quimioterapia; RT - Radioterapia

Em 1986, Eyre e col.² avaliaram 278 pacientes em ensaio clínico randomizado multicêntrico para comparar a

eficácia de três esquemas terapêuticos: RT + carmustina 80 mg/m² IV por 3 dias, a cada 6 semanas versus RT + procarbazina (PCB) 100 mg/m² oral versus RT + dacarbazina (DTIC) 175 mg/m² IV por 5 dias a cada 4 semanas para pacientes com glioma maligno após tratamento cirúrgico. A diferença entre as taxas de resposta foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e mostrou que pacientes tratados com BCNU ou DTIC tiveram taxas de resposta superiores aos tratados com PCB (Tabela 2). Não houve diferença significativa em relação à duração da remissão ($p > 0,3$), nem em relação à SG ($p > 0,3$).

Schold³ comparou a carmustina (BCNU - 200 mg/m² IV a cada 8 semanas) à diazicono (AZQ - 15 mg/m²/dia IV por 3 dias a cada 28 dias) no tratamento de 251 adultos com glioma anaplásico em ensaio clínico randomizado. Todos os pacientes foram previamente submetidos a tratamento cirúrgico e RT. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à mediana de tempo para a progressão ($p = 0,1$), nem em relação à SG.

Em outro ensaio clínico randomizado, Dinapoli e col.⁴ compararam PCNU (100 mg/m² IV) à carmustina (200mg/m² IV) a cada 7 semanas por 1 ano e depois, a cada 10 semanas no segundo ano, ambos os grupos em uso de RT, em 346 pacientes com glioma maligno. A randomização foi estratificada por idade, extensão da cirurgia, tipo histológico e grau do tumor e performance status. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados de eficácia nos dois grupos avaliados.

Os desfechos destes três estudos estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Desfechos avaliados em Tumores Cerebrais (Gliomas Malignos)

Estudo	Intervenção	Taxa de resposta	SG	SLP
Eyre 1986(2)	BCNU	Completa=28% Parcial=11% Completa+Parcial=39%	45 semanas	41 semanas
	PCB	Completa=8% Parcial=5% Completa+Parcial=13%	31 semanas	33 semanas
	DTIC	Completa=20% Parcial=18% Completa+Parcial=38%	49 semanas	33 semanas
Schold 1993(3)	AZQ	-	-	170 dias
	BCNU	-	-	195 dias
Dinapoli 1993(4)	PCNU	Regressão=16% Doença Estável=72%	47,1 semanas	28 semanas
	BCNU	Regressão=23% Doença Estável=66%	47,5 semanas	28 semanas

As diretrizes para prática clínica em oncologia no tratamento de tumores do sistema nervoso central do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2009⁵ indicam o uso de carmustina como segunda linha na recidiva ou doença progressiva para o tratamento de astrocitoma supratentorial infiltrativo de baixo grau do adulto e oligodendroglioma (exceto astrocitoma pilocítico). A posologia recomendada é de 210 mg/m² IV a cada 6 semanas ou 80 mg/m²/dia, por 3 dias consecutivos a cada 6 semanas. Para outros tumores

(ependimoma, exceto subependimoma e mixopapilar, glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico) está indicado o uso da classe das nitrosurêias para a terapia pós- recidiva

Brandes e col.⁶ avaliaram em ensaio clínico fase II o uso de carmustina (100 mg/m² em 1 dia a cada 6 semanas) associada ao irinotecano (175 mg/m²/semana, por 4 semanas, a cada 6 semanas) como segunda linha de tratamento em pacientes com glioblastoma que apresentaram progressão após tratamento cirúrgico, radioterapia (RT) e primeira linha de quimioterapia (QT) com esquema baseado em temozolomida. Quarenta e dois pacientes foram seguidos por um período médio de 5,7 meses. A sobrevida livre de progressão (SLP) aos 6 meses foi de 30,3% (IC 95%: 18,5% a 49,7%). A mediana do tempo até progressão foi de 17 semanas (IC 95%: 11,9 semanas a 23,9 semanas). Resposta parcial foi observada em 21,4% dos pacientes (IC 95%: 9% a 34%) e doença estável em 50% (IC 95%: 35% a 65%). O tempo mediano de sobrevida foi de 11,7 meses (IC 95%: 9,5 meses a não avaliado). Aos 6 meses e 12 meses, 71% (IC 95%: 57,7% a 88,3%) e 44,1% (IC 95%: 26,4% a 73,6%) dos pacientes estavam vivos, respectivamente.

Tabela 3 – Resultados do estudo Brandes 2004

	Resultado	IC 95%
SLP aos 6 meses	30,3%	18,5% a 49,7%
SG	11,7 meses	11,9 semanas a 23,9 semanas
Sobrevida aos 6 meses	71%	57,7% a 88,3%
Sobrevida aos 12 meses	44,1%	26,4% a 73,6%
Tempo até progressão	17 semanas	11,9 semanas a 23,9 semanas
Resposta completa	0	-
Resposta parcial	21,4%	9% a 34%
Doença estável	50%	35% a 65%

- Mieloma Múltiplo

Em 1998, Myeloma Trialists' Collaborative Group⁷ realizou uma metanálise envolvendo 6.633 pacientes em 27 ensaios clínicos que avaliaram a QT combinada (CCT) versus melfalano + prednisona (MP) em pacientes com Mieloma Múltiplo. As taxas de resposta do pool de estudos analisados no grupo CCT foram significativamente superiores ao grupo MP (60,0% versus 53,2%, diferença de 6,8%; p<0,00001). Houve 1,5% de redução na taxa de mortalidade favorável ao grupo CCT, porém este dado não atingiu significância estatística (p=0,6). Foram realizadas análises para subgrupos por tipo de QT realizada ou por doses utilizadas, mas tais análises não encontraram nenhum tratamento que fosse significativamente mais benéfico ou que trouxesse mais danos aos pacientes. Por último, foi realizada análise por gravidade da doença, mas não há evidências de que pacientes de baixo ou alto risco possam se beneficiar mais com alguma forma de tratamento. As taxas de resposta para cada braço de tratamento somente dos estudos que incluíam carmustina estão demonstradas na Tabela 4.

Tabela 4 - Estudos de Metanálise que incluiu carmustina para Mieloma Múltiplo

Estudo	Taxa de resposta CCT	Taxa de resposta MP
SWOG 7704	63,3%	42,2%
ECOG 2479	67,2%	48,3%
Harstad	70,5%	54,2%

MGCS 1981 (stage III)	52,4%	61,4%
IMMSG M-83	77,7%	82,9%
MGWS (stage III)	56,6%	58,2%
PETHEMA 1985	68,7%	56,9%
GMTG MM02	66,7%	49,3%

Kyle e col.⁸ desenvolveram um ensaio clínico envolvendo 65 pacientes com Mieloma Múltiplo resistentes ao melfalano. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, para receberem ciclofosfamida (400 mg/m²) + doxorubicina (30 mg/m²) ambos a cada 3 semanas + prednisona (grupo CAP, n=30) ou carmustina (75 mg/m² IV no dia 1) + doxorubicina (30 mg/m² nos dias 1 e 22) ambos a cada 6 semanas + prednisona (grupo BAP, n=35). As respostas objetivas foram de 7% no CAP e de 22% no BAP, porém tal diferença não atingiu significância estatística (p=0,22). A mediana de sobrevida global não atingiu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0,75). Uma análise de subgrupo foi realizada comparando-se, dentre os pacientes resistentes ao melfalano, os que inicialmente eram ou não sensíveis ao tratamento com ele. Nesta análise, para o grupo de pacientes que inicialmente respondiam ao melfalano houve diferença estatisticamente significativa com relação à resposta objetiva, sendo de 28% no grupo BAP e de 0% no grupo CAP (p=0,08), conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Análise de subgrupo com relação à resposta inicial ao melfalano (6)

Resposta inicial ao melfalano	Resposta objetiva ao CAP	Resposta objetiva ao BAP
Sem resposta	22%	20%
Com resposta	0	28%
Resposta desconhecida	0	0

Um ensaio clínico foi realizado por Monconduit⁹, no qual 91 pacientes com Mieloma Múltiplo em estágio III e critérios de severidade foram randomizados para receberem um dos esquemas de tratamento: vincristina (1 mg no dia 1) + carmustina (20 mg/m² IV no dia 1) + ciclofosfamida (400 mg/m² IV no dia 1) + melfalano (6 mg/m²/dia, nos dias 2 a 5) + prednisona (nos dias 2 a 6) (esquema VMBCP, n=46) ou vincristina (0,4 mg/dia por 4 dias) + doxorubicina (9 mg/m²/dia, nos dias 1 a 4) (esquema VAD, n=43). As diferenças encontradas nos grupos com relação às taxas de resposta e sobrevida global estão demonstradas na Tabela 6 mas, apesar das diferenças, não conseguiram atingir significância estatística.

Em 1998, Mineur e col.¹⁰ publicaram um ensaio clínico envolvendo 263 pacientes com Mieloma Múltiplo, onde 103 pacientes com doença progressiva após tratamento com ciclofosfamida e prednisona foram randomizados para um dos dois esquemas de tratamento: vincristina (1 mg no dia 1) + carmustina (20 mg/m² IV no dia 1) + ciclofosfamida (400 mg/m² IV no dia 1) + melfalano (6 mg/m²/dia, nos dias 2 a 5) + prednisona (nos dias 2 a 6) (esquema VMBCP, n=53) ou vincristina (0,4 mg/dia por 4 dias) + doxorubicina (9 mg/m²/dia, nos dias 1 a 4) (esquema VAD, n=50). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito às taxas de resposta e sobrevida global. Os resultados estão demonstrados na Tabela 6.

Zervas e col.¹¹ selecionaram um grupo de 89 pacientes com Mieloma Múltiplo com bom prognóstico, sem tratamento prévio e, nestes pacientes, realizaram a randomização para que um grupo recebesse melfalano (0,25 mg/kg/dia) + prednisona (2 mg/kg/dia), nos dias 1 a 4, a cada 35 a 42 dias (esquema MP, n=45) e outro recebesse vincristina (1,2 mg/m² IV no dia 1) + carmustina (20 mg/m² IV no dia 1) + melfalano (8 mg/m² nos dias 1 a 4) + ciclofosfamida (400 mg/m² IV no dia 1) + prednisona (40 mg/m² nos dias 1 a 7), a cada 35 dias (esquema VBMCP, n=44). Ambos os braços receberam interferon α recombinante. As taxas de resposta foram de 67,4% (2,3% de resposta completa e 65,1% de resposta parcial) no grupo MP e de 69,1% (14,3% de resposta completa e 54,8% de resposta parcial) no grupo VBMCP (p=0,59). Não houve diferença no

tempo de duração da resposta, nem na sobrevida global entre os dois grupos. A mediana do tempo de duração da resposta foi de 39,1 meses no grupo MP e não foi mensurada no grupo VBMCP ($p=0,6$). As taxas de sobrevida em 5 anos foram estimadas em 66% e 62% nos grupos MP e VBMCP, respectivamente ($p=0,8$).

Tabela 6 – Desfechos avaliados em Mieloma Múltiplo

Estudo	Intervenção	Taxa de resposta	SG	SLP
Kyle 1982(6)	CAP	Resposta objetiva=7% Resposta indireta=29% Alguma resposta=32%	8,4 meses	-
	BAP	Resposta objetiva=22% Resposta indireta=28% Alguma resposta=41%	7,7 meses	-
Monconduit 1991(7)	VAD	39%	17 meses	-
	VMBCP	54%	14 meses	-
Mineur 1998(8)	VAD	22%	16 meses	-
	VMBCP	13%	17,5 meses	-
Zervas 2001(9)	VBMCP	Completa=14,3% Parcial=54,8% Completa+Parcial=69,1%	-	Não mensurada
	MP	Completa=2,3% Parcial=65,1% Completa+Parcial=67,4%	-	39,1 meses

- Doença de Hodgkin

As diretrizes para prática clínica em oncologia no tratamento de Linfomas Hodgkin do NCCN de 2009 indicam o uso de carmustina como segunda linha na recidiva ou doença progressiva em pacientes com Doença de Hodgkin, como parte do esquema mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposídeo e melfalano).¹²

Colwill e col.¹³ analisaram o esquema mini-BEAM (carmustina 60 mg/m² no dia 1 + etoposídeo 75 mg/m² nos dias 2 a 5, citarabina 100 mg/m² duas vezes ao dia nos dias 2 a 5 e melfalano 30 mg/m² no dia 6) como terapia de resgate para 44 pacientes com Doença de Hodgkin refratário ou recidivado após primeira linha de QT. A taxa de resposta global foi de 84% (IC 95%: 70% a 92%), com resposta completa em 32% (IC 95%: 20% a 47%) e resposta parcial em 52% (IC 95%: 38% a 66%).

Em 2006, Kuruvilla e col.¹⁴ publicaram um estudo retrospectivo para comparar dois esquemas de QT para o tratamento do linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário. Trinta e quatro pacientes receberam o esquema GDP (gencitabina 1000 mg/m² IV no dia 1 + dexametasona 40 mg nos dias 1 a 4 + cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1) e 34 receberam o esquema mini-BEAM (carmustina 60 mg/m² IV no dia 1 + etoposídeo 75 mg/m² IV nos dias 2 a 5 + citarabina 100 mg/m² IV duas vezes ao dia, nos dias 2 a 5 + melfalano 30 mg/m² IV no dia 5). A resposta ao grupo GDP foi de 62% (IC 95%: 45% a 78%), comparada a 68% (IC 95%: 52% a 83%) para o grupo mini-BEAM ($p=0,61$). Após um seguimento mediano de 1,8 anos após transplante de células tronco, os resultados da avaliação da SLP foram significativamente melhores para o grupo GDP

(74% versus 35% após 1,5 anos, respectivamente; $p < 0,005$). A SG em 1,5 anos foi de 91% após GDP e 82% após mini-BEAM ($p = 0,23$).

Tabela 7 – Resultados do estudo Kuruvilla 2006

Intervenção	Taxa de resposta	SG	SLP
GDP	62%	91% em 1,5 anos	74% em 1,5 anos
Mini-BEAM	68%	82% em 1,5 anos	35% em 1,5 anos

- Linfomas não-Hodgkin

As diretrizes para prática clínica em oncologia no tratamento de Linfomas não Hodgkin do NCCN de 2010 indicam o uso de carmustina como segunda linha na recorrência ou doença progressiva em pacientes com linfoma difuso de grandes células B, como parte do esquema mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposídeo e melfalano).¹⁵

Girouard e colaboradores¹⁶ avaliaram a QT de resgate com esquema mini-BEAM para 104 pacientes com linfoma não-Hodgkin refratário ou recidivado, seguido de transplante autólogo de medula óssea. A taxa de resposta global foi de 37% (IC 95%: 28% a 46%), com 12% de resposta completa (IC 95%: 6% a 18%) e 25% de resposta parcial (IC 95%: 17% a 33%). A SG mediana foi de 36% em 3 anos e de 22% em 4 anos entre os 104 pacientes.

- Outros tumores sólidos

Em 1987, Karakousis¹⁷ publicou um ensaio clínico no qual 59 pacientes com melanoma de alto risco pós-recidiva foram randomizados em dois grupos onde, após tratamento cirúrgico, um recebeu tratamento com BCNU (80 mg/m² IV a cada 4 semanas) + actinomicina D (0,01 mg/Kg IV a cada 2 semanas) + vincristina (1,0 mg/m² IV a cada 2 semanas), por um total de 6 meses (n=31) e outro grupo foi apenas observado (n=28). Os tempos de sobrevida livre de doença nos dois grupos foram de 8,7 meses e 4,5 meses nos grupos QT e observação, respectivamente ($p=0,01$), resultado com significância estatística.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

A carmustina, componente ativo de BECENUN, (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosureia) é uma nitrosuréia. 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

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

Propriedades Farmacocinéticas

- Distribuição

BECENUN administrado por via intravenosa é rapidamente degradado, sendo que o fármaco inalterado não é detectado após 15 minutos. Observou-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, BECENUN 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 do BECENUN podem ser devidas aos metabólitos.

- 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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

BECENUN não apresenta resistência cruzada com outros agentes alquilantes.

Reações no local da injeção podem ocorrer durante a administração de BECENUN (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Devido à possibilidade de extravasamento, é recomendado 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.

Toxicidade Pulmonar:

A toxicidade pulmonar induzida por BECENUN 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 basal 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 BECENUN 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 BECENUN (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). O hemograma deve ser frequentemente monitorado durante pelos menos 6 semanas após a administração do medicamento. Doses subsequentes de BECENUN não devem ser administradas com frequência maior do que a cada 6 semanas. A toxicidade medular do BECENUN 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 BECENUN durante a gravidez não está estabelecido.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade:

BECENUN demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em ratos e embriotóxico 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 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 excretado no leite materno. Devido ao potencial em causar graves eventos adversos em lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com BECENUN.

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.

BECENUN 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 prováveis 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**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aumento na mielotoxicidade (como leucopenia e neutropenia) foi relatado quando carmustina foi administrada em combinação com cimetidina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Após reconstituição como recomendado (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**), BECENUN pode ser usado em até 24 horas se conservado sob refrigeração (2°C 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 subsequentemente armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Isso impede a decomposição significativa do medicamento até a data de validade indicada no cartucho.

Prazo de validade: 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 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 NaCl ou soro glicosado a 5% 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. Usar somente frascos de vidro 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 fracionado.

BECENUN 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 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 (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) resulta em uma solução clara, incolor ou levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

A dose recomendada do BECENUN como agente isolado a pacientes não tratados previamente, é de 200 mg/m² por infusão intravenosa (IV) a cada 6 semanas. Pode ser administrada numa dose única ou dividida em infusões diárias como de 100 mg/m² em 2 dias consecutivos. Quando BECENUN é usado em combinação com outros medicamentos mielossupressivos ou em pacientes com baixa reserva medular, as doses devem ser ajustadas de acordo.

Um novo ciclo de BECENUN 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 subsequentes 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 administrada
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 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, 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 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 transitória das áreas afetadas. Caso o BECENUN pó liofilizado ou solução entrem em contato com a pele ou mucosa, lavá-los imediatamente e completamente.

A solução de BECENUN preparado no diluente estéril conforme recomendado (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) 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 intenso da pele e sufusão da conjuntiva dentro de 2 horas, durando cerca de 4 horas.

Utilizar somente recipientes de vidro para a preparação e a administração.

Procedimento para Manipulação e Descarte dos medicamentos antineoplásicos:

O contato acidental do BECENUN reconstituído 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 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 antineoplásicos. Já foram publicados vários guias sobre este assunto⁽¹⁸⁻²¹⁾, porém, não há um acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nesses guias sejam necessários ou apropriados.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 da terapia e é caracterizada por infiltrado e/ou fibrose pulmonar. Casos fatais de toxicidade pulmonar ocorreram. O aparecimento de toxicidade pulmonar induzida por BECENUN 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 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 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 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 BECENUN, 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 a 6 semanas depois da terapia. 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 mielossupressão cumulativa (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A ocorrência de leucemia aguda e displasias da medula óssea foram relatadas em pacientes após terapia de longo prazo com nitrosureias.

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

- 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 antieméticos 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 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 BECENUN e outras nitrosureias, anormalidades renais constituídas de 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 Cardiovasculares

Hipotensão, taquicardia.

- 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 BECENUN. Infiltração de BECENUN pode resultar em inchaço, dor, eritema, sensação de queimação e necrose cutânea.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

REFERÊNCIAS

1. Chemotherapy for high-grade glioma. Cochrane Database Syst Rev2002(4):CD003913.
2. Eyre HJ, Eltringham JR, Gehan EA, Vogel FS, Al-Sarraf M, Talley RW, et al. Randomized comparisons

of radiotherapy and carmustine versus procarbazine versus dacarbazine for the treatment of malignant gliomas following surgery: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*1986 Sep;70(9):1085-90.

3. Schold SC, Jr., Herndon JE, Burger PC, Halperin EC, Vick NA, Cairncross JG, 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.

4. Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM, Earle JD, O'Fallon JR, Buckner JC, et al. Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol*1993 Jul;11(7):1316-21.

5. Brem S. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System2009.

6. Brandes AA, Tosoni A, Basso U, Reni M, Valduga F, Monfardini S, 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-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol*2004 Dec 1;22(23):4779-86.

7. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for 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.

8. Kyle RA, Pajak TF, Henderson ES, Nawabi IU, Brunner K, Henry PH, et al. Multiple myeloma resistant to melphalan: treatment with doxorubicin, cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and prednisone. *Cancer Treat Rep*1982 Mar;66(3):451-6.

9. Monconduit M, Menard JF, 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.

10. 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.

11. Zervas K, Pouli A, Gregoraki B, Anagnostopoulos N, Dimopoulos MA, Bourantas K, et al. Comparison of vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone (VBMCP) and interferon-alpha with melphalan and prednisone (MP) and interferon-alpha (IFN-alpha) in patients with good-prognosis multiple myeloma: a prospective randomized study. Greek Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*2001 Jan;66(1):18-23.

12. Hoppe RT. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Disease/Lymphoma. 2009.

13. Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM as 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.

14. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*2006 Jan 15;106(2):353-60.

15. Zelenetz AD. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. 2010.

16. Girouard C, Dufresne J, Imrie K, Stewart AK, Brandwein J, Prince HM, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow

transplantation. *Ann Oncol* 1997 Jul;8(7):675-80.

17. Karakousis CP, Emrich LJ. Adjuvant chemotherapy in high-risk malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1987 Sep;36(1):64-7.

18. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. 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.

19. 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

20. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.

21. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Reg. MS - 1.0180.0113

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

Frasco-ampola fabricado por:
Emcure Pharmaceuticals Limited
Hinjewadi - Pune 411057 – Índia

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 Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais



Rev1013