APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

FOLHETO INFORMATIVO PARA O UTILIZADOR

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

GLIADEL 7.7 mg Implante
Carmustina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar o Implante de GLIADEL pois contém informações importante para si.
Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com seu médico. Ver secção 4..

O que contém este folheto:

1. O que é GLIADEL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber um Implante de GLIADEL
3. Como são utilizados os implantes de GLIADEL
4. Efeitos indesejáveis
5. Como conservar os implantes de GLIADEL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o implante de GLIADEL e para que é utilizado

Os implantes de GLIADEL permitem difundir a carmustina diretamente no local do tumor cerebral. A carmustina pertence a um grupo de substâncias anti-cancerígenas que permitem diminuir a proliferação de determinadas células tumorais localizadas no cérebro.

O Implante de GLIADEL pode ser usado em combinação com radiações para tratamento de tumores cerebrais.

Foi demonstrado que os Implantes de GLIADEL prolongam a sobrevivência dos doentes com tumor cerebral.

2. O que precisa de saber antes de utilizar o implante de GLIADEL

Não utilize o Implante de GLIADEL
- se tem alergia (hipersensibilidade) à carmustina ou ao Polifeprosano 20.

Advertências e Precauções

Após a cirurgia para remover o tumor no cérebro e introduzir os Implantes de GLIADEL, o seu médico ou cirurgião irá monitorizá-lo cuidadosamente para controlar complicações conhecidas. Em alguns casos, o cirurgião pode voltar a operar (devido a complicações ou recorrência do tumor). As complicações incluem:
- Convulsões (crises epiléticas)
- Infeções no cérebro (infeções intracranianas)

- Edema cerebral devido a acumulação de líquido
- Extravasamento de líquido cefalorraquidiano
- Problemas de tratamento de feridas

O seu médico irá monitorizá-lo de perto, caso você esteja a tomar esteroides devido ao edema ou á elevada pressão intracraniana.
Antes de introduzir os implantes, o seu cirurgião pode precisar fechar um canal no seu cérebro para evitar que os implantes passem por ele, o que poderia causar uma acumulação de líquidos no interior do crânio.

Após a introdução dos Implantes de GLIADEL, imagens clínicas podem detetar o edema cerebral devido á acumulação de líquidos e inflamação causada pelo implante ou progressão do tumor.

Outros medicamentos e Implante de GLIADEL
Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação
Se estágrávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.
O Implante de GLIADEL não foi estudado em mulheres grávidas. A substância ativa carmustina demonstrou afetar adversamente os recém-nascidos. GLIADEL implante não deverá ser usado se estiver grávida ou a amamentar. As mulheres com potencial para engravidar são aconselhadas a utilizar métodos contracetivos eficazes durante 6 meses após receberem os implantes de GLIADEL. Os homens com mulheres com potencial para engravidar como parceiras devem utilizar métodos contracetivos durante 90 dias após receberem os implantes de GLIADEL.

Condução de veículos e utilização de máquinas
A condução de veículos e a utilização de máquinas não são recomendadas após o tratamento. Verifique junto do seu médico se pode conduzir ou utilizar quaisquer instrumentos ou máquinas.

3. Como são utilizados os implantes de GLIADEL

A utilização dos implantes de GLIADEL está estritamente reservada ao adulto.

O cirurgião ou o farmacêutico deverá confirmar se o produto está disponível aquando da operação. Após a excisão do tumor cerebral, o cirurgião insere até oito implantes no espaço ocupado pelo tumor. O cirurgião decidirá quantos implantes serão colocados na cavidade criada pela remoção do tumor. Os implantes são colocados de maneira a cobrir o melhor possível o tumor. Após a operação, os implantes dissolvem-se lentamente ao

longo de um período de duas a três semanas, libertando assim a carmustina nas células circundantes.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, GLIADEL pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou contacte o hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados durante os ensaios realizados sobre glioma (tumor cerebral) maligno tanto de diagnóstico recente (120 doentes) como de diagnóstico recorrente (110 doentes) são apresentados a seguir.

As quatro categorias de efeitos indesejáveis seguintes poderão estar eventualmente ligados ao tratamento com implantes de GLIADEL:
1. Ataques (epiléticos) foram muito frequentes. A maior parte deles teve uma intensidade ligeira a moderada e ocorreu nos 5 dias que se seguiram à operação cirúrgica.
2. O edema cerebral foi igualmente muito frequente. O desenvolvimento do edema cerebral significa que irá precisar de uma nova operação para retirar os implantes ou seus remanescentes.
3. Os problemas de cicatrização da ferida cirúrgica graves e médios foram igualmente muito frequentes.
4. Infeções do cérebro (infeção intracraniana) como a meningite ou abcesso (concentração localizada de pús) foram comuns.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados nos doentes durante os ensaios, sendo semelhantes aos observados por doentes submetidos a intervenção cirúrgica devido a cancro cerebral, sem inserção de GLIADEL Implantes.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 doente em cada 10 pessoas

Doenças psiquiátricas
Depressão

- Afeções do sistema nervoso

Fraqueza, especialmente de um lado do corpo; convulsão (espasmos); confusão; cefaleia; edema craniano; sonolência; problemas de elocução

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

- Afeções vasculares

Inflamação vascular

- Afeções gastrointestinais (perturbações do estômago e intestino)

Náuseas; vómitos, obstipação

- Afeções da pele e tecido subcutâneo

Erupção cutânea; queda de cabelo

- Afeções dos rins e vias urinárias

Infeção urinária.

- Perturbações gerais e anomalias no local da administração

Agravamento das condições gerais; infeção; dor de cabeça; sensação de fraqueza; febre ou dor; cicatrização anormal (lenta) da ferida cirúrgica

Comum: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Afeções hematológicas e do sistema linfático

Redução da quantidade de glóbulos vermelhos, que pode causar palidez, fadiga e perda de fôlego; redução da quantidade de plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragia; aumento da quantidade de glóbulos brancos.

- Afeções endócrinas (problemas hormonais)

Diabetes mellitus (concentração anormalmente elevada de açúcar no sangue)

- Perturbações do metabolismo e da nutrição

Edema periférico (excesso de líquido nos braços ou nas pernas); baixa concentração de sódio no sangue, o que pode provocar fadiga e confusão, crispação dos músculos, espasmos e coma; níveis elevados de açúcar no sangue; baixa concentração de potássio no sangue, o que pode provocar fraqueza muscular, crispação ou anomalias no ritmo cardíaco.

Doenças psiquiátricas
Alterações na personalidade, ansiedade excessiva, pensamentos anormais, alucinações, insónia (pouco ou mau sono)

- Afeções do sistema nervoso

Amnésia (perda de memória); aumento da pressão arterial no crânio devido a um excesso de líquido; paralisia do rosto; falta de coordenação; diminuição da sensibilidade à estimulação; sensação anormal de ardor e formigueiro; dificuldades em andar, vertigens; crise de epilepsia (espasmos); tremores; meningite (inflamação na cabeça); abcesso (acumulação de pús); perda de consciência.

- Afecções oculares

Visão enevoada ou perturbada; inchaço em volta dos olhos, dores nos olhos.

Doenças vasculares
Hemorragia; tensão arterial alta ou baixa

- Afeções respiratórias, toráxicas e do mediastino
Infeção dos pulmões ou pneumonia que provoca a perda de fôlego, tosse e elevação da temperatura.

- Afeções gastrointestinais (perturbações do estômago e intestino)

Infeção microbiana da boca; diarreia; obstipação; incontinência fecal (movimentos intestinais descontrolados); dificuldade em engolir; sangramento no estômago ou nos intestinos.

Afeções da pele e dos tecidos subcutâneos (tecidos sob a pele)
Erupção cutânea

- Afeções músculo-esqueléticas e sistémicas

Infeção generalizada

- Afeções dos rins e vias urinárias

Infeções urinárias, incontinência urinária

- Perturbações gerais e anomalias no local da administração

Dor abdominal, das costas e do peito; inchaço do rosto; abcesso (concentração localizada de pús); ferida acidental; reação alérgica; dor no pescoço e infeção do sistema sanguíneo.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (entre 1 a 10 em cada 1.000 doentes)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações
Pneumoencéfalo (acumulação de ar no local de implante)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (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

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar os implantes de GLIADEL

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
A conservar no congelador a uma temperatura inferior ou igual a -20°C.
As saquetas exteriores que não tenham sido abertas podem ser conservadas a uma temperatura não superior a 22ºC durante um período máximo de seis horas.
O medicamento pode ser congelado novamente apenas uma vez, caso as saquetas não tenham sido abertas e mantidas durante um período máximo de 6 horas a uma temperatura não superior a 22ºC. Depois de novamente congelado, o produto deve ser utilizado num prazo máximo de 30 dias.
Não utilize GLIADEL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e/ou na saqueta. O prazo de validade é referente ao último dia do mês indicado. O médico ou farmacêutico do hospital deverá verificar a data de expiração do prazo de validade antes de utilizar os implantes.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GLIADEL
A substância ativa é a carmustina. Cada implante contém 7,7 mg de carmustina.
O outro excipiente é o polifeprosano 20.

Qual o aspecto de GLIADEL e o conteúdo da embalagem

Os implantes de GLIADEL estão disponíveis em embalagens de oito unidades implantáveis. Estas unidades são implantes discóides achatados de cor esbranquiçada ou

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

amarela clara. Cada unidade é embalada individualmente numa saqueta coberta por uma folha de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da AIM

MGI PHARMA GmbH
Edmund-Rumpler- Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemanha
Tel: +44 (0) 208 600 1400

Fax: +44 (0) 208 600 1401
Email: eumedinfo@eisai.net

Fabricante 1 (Importador)

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk,
Co. Louth, A91 P9KD
Ireland
Tel: +353 42 932 0718
Fax: +353 42 932 0718

Fabricante 2 (Importador)
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, BT63 5QD, United Kingdom
Tel: +44 (0)28 3836 3363

Fax: +44 (0)28 3836 3300

Comercializado por:
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Lagoas Park – Edifício 5 A, Piso 6
2740-298 Porto Salvo
Portugal
Tel: + 351 214 875 540

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2021

<----------
As informações seguintes são exclusivamente destinadas aos profissionais de saúde:

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

FOLHETO INFORMATIVO PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

GLIADEL 7,7 mg implante

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada implante contém 7,7 mg de carmustina.

Lista completa dos excipientes, veja a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Implante
Implante discóide achatado de cor esbranquiçada a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Implante de GLIADEL é indicado para o tratamento de doentes adultos com glioma maligno de elevado grau diagnosticados de novo como um adjuvante a cirurgia e radiação.

Implante de GLIADEL é indicado como uma terapêutica adjuvante da cirurgia para o tratamento de doentes adultos com glioblastoma multiforme recorrente, histologicamente comprovado, e para os quais esteja indicada a ressecção cirúrgica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Apenas para administração intralesional em doentes adultos.

Cada implante de GLIADEL contém 7,7 mg de carmustina, resultando numa dose total de 61,6 mg quando se colocam os oito implantes na cavidade de ressecção do tumor.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Implante de GLIADEL em crianças menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Recomenda-se a colocação de um máximo de oito implantes se o tamanho e forma da cavidade de ressecção o permitirem. Os implantes partidos ao meio podem ser utilizados, mas os implantes partidos em mais do que duas partes devem ser rejeitados e colocados em recipientes dedicados para resíduos biológicos (ver a secção 6.6).

Recomendamos que a colocação dos implantes seja efectuada directamente a partir da embalagem interior esterilizada do medicamento para dentro da cavidade de ressecção. Pode ser colocada oxicelulose regenerada sobre os implantes para os fixar à superfície da cavidade (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a carmustina, ou a qualquer dos excipientes de GLIADEL.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes submetidos a craniotomia devido a glioblastoma e que são tratados com implantes de GLIADEL devem ser cuidadosamente monitorizados em função das complicações conhecidas da craniotomia, as quais incluem convulsões, infecções intracranianas, cicatrização anormal, edema cerebral e pneumoencéfalo (ver secção 4.8 "Efeitos indesejáveis"). Foram relatados casos de efeito de massa intra-cerebral que não respondeu aos corticosteroides em doentes tratados com os implantes de GLIADEL, incluindo um caso de hérnia cerebral. É necessária a monitorização cuidadosa em doentes tratados com GLIADEL em relação a edema cerebral/hipertensão intracraniana com consequente utilização de esteróides (ver secção 4.8). O extravasamento do LCR foi mais frequente em doentes tratados com GLIADEL. É indicada atenção ao fecho dural à prova de água e tratamento local de feridas (ver secção 4.8).
Foram descritas alterações na parede dos vasos sanguíneos cerebrais localizados próximo do disco de GLIADEL, incluindo casos de aneurismas resultando em hemorragia cerebral vários meses após a implantação do disco de GLIADEL. Deve evitar-se a implantação dos discos de GLIADEL em posição adjacente aos grandes vasos cerebrais.

O desenvolvimento de edema cerebral com efeito massivo (devido à recorrência tumoral, infeção intracraniana, ou necrose) pode necessitar de re-operação e, em alguns casos, remoção de GLIADEL ou seus remanescentes.

Deve ser evitada a comunicação entre a cavidade de ressecção cirúrgica e o sistema ventricular, para impedir que os implantes passem para o sistema ventricular e possam provocar hidrocefalia obstrutiva. Caso exista uma comunicação maior que o diâmetro do implante, esta deve ser fechada antes da implantação de GLIADEL.

A tomografia axial computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem revelar uma intensificação no tecido cerebral que rodeia a cavidade da ressecção depois da

colocação dos implantes de GLIADEL. Esta intensificação pode ser consequência do edema e da inflamação provocados pelos implantes de GLIADEL ou pela progressão do tumor.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante pelo menos 6 meses após receberem o implantes de GLIADEL.

Os homens com mulheres com potencial para engravidar como parceiras devem ser aconselhados a utilizar métodos contracetivos eficazes durante pelo menos 90 dias após receberem o implantes de GLIADEL.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interacções de GLIADEL com outros medicamentos ou com quimioterapia não foram formalmente avaliadas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Não existem estudos sobre a utilização dos implantes de GLIADEL em mulheres grávidas nem estudos que avaliem a toxicidade dos implantes de GLIADEL sobre a reprodução.

A carmustina, a substância ativa dos implantes de GLIADEL, quando administrada por via sistémica, pode ter feitos genotóxicos e pode afetar o desenvolvimento fetal (ver secção 5.3). Assim sendo, os implantes de GLIADEL não são recomendados durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante pelo menos 6 meses após receberem o implantes de GLIADEL.

Os homens com mulheres com potencial para engravidar como parceiras devem ser aconselhados a utilizar métodos contracetivos eficazes durante pelo menos 90 dias após receberem o implantes de GLIADEL. Caso a indicação de utilização dos implantes de GLIADEL durante uma gravidez ainda seja considerada necessária, a doente deve ser informada sobre o potencial risco para o feto. No caso de doentes que engravidem após receberem os implantes de GLIADEL, deve ser procurado aconselhamento genético.

Aleitamento:
Não se sabe se os componentes dos implantes de GLIADEL são excretados no leite materno. Dado que alguns fármacos são excretados no leite materno e considerando o risco potencial dos efeitos adversos graves da carmustina nas crianças lactentes, o aleitamento está contra-indicado.

Fertilidade:

Não foi conduzido nenhum estudo sobre a redução da fertilidade com implantes de GLIADEL.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Implantes de GLIADEL não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a craniotomia e o implantes de GLIADEL poderão causar anomalias visuais e do sistema nervoso. Portanto, os pacientes devem ser alertados para os potenciais efeitos destas ocorrências na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O espectro de efeitos indesejáveis observados em doentes com glioma maligno de alto grau diagnosticados de novo e glioma maligno recorrente foi geralmente consistente com os que foram observados nos doentes que foram submetidos a uma craniotomia para glioma maligno.

As reações adversas muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1,000 a < 1/100) observadas em doentes que receberam o Implantes de GLIADEL durante os ensaios clínicos são enumeradas a seguir.

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis devem ser indicados por ordem decrescente de gravidade.

Cirurgia Primária

Os seguintes dados são as reações adversas que ocorrem mais frequentemente, observadas em 5% ou mais dos 120 doentes com glioma maligno diagnosticado de novo tratados com GLIADEL durante o ensaio.

Reações Adversas Frequentes Observadas em ≥ 5% de Doentes Recebendo GLIADEL na Cirurgia Inicial

Classe de sistema de órgãos		Reações adversas
Doenças endócrinas	frequente	Diabetes mellitus
Doenças psiquiátricas	muito frequente	Depressão
	frequente	Transtorno da personalidade, ansiedade, pensamentos anormais, alucinações, insónia
Doenças do sistema nervoso	muito frequente	Hemiplegia, convulsões, confusão, edema cerebral, afasia, sonolência, perturbações de discurso

	frequente	Amnésia, aumento da pressão intracraniana, desordens de personalidade, ansiedade, paralisia facial, neuropatia, ataxia, hipostesia, parestesia, alterações da consciência, perturbação do andar, tonturas, convulsão de grande mal, alucinações, insónia, tremor
Afeções oculares	frequente	Edema conjuntival, perturbação de visão, campo visual defeituoso
Doenças vasculares	muito frequente	Tromboflebite
	frequente	Hemorragia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequente	Embolia pulmonar
Infeções e infestações	frequente	Pneumonia
Doenças gastrointestinais	muito frequente	Náuseas, vómitos, obstipação
	frequente	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequente	Erupção cutânea, alopécia
Doenças renais e urinárias	frequente	Infeção do tracto urinário, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequente	Reação de agravamento, cefaleia, astenia, infeção, dor, febre, cicatrização anormal
	frequente	Dor abdominal, lombalgia, edema facial, dor torácica, abcesso, lesões acidentais, edema periférico

A hipertensão intracraniana esteve presente em mais doentes tratados com GLIADEL que em doentes com tratados Placebo (9.2% vs. 1.7%). Foi tipicamente observado tarde, na altura da recorrência do tumor, e foi improvável que estivesse associado ao uso de GLIADEL (ver secção 4.4).

O extravasamento de LCR foi mais comum em doentes tratados com GLIADEL que em doentes tratados com placebo. Contudo, não houve aumento de infecções intracranianas e outras perturbações (ver secção 4.4)

Cirurgia para Doença Recorrente
As seguintes reações adversas pós-operatórios foram observadas em 4% ou mais dos 110 doentes recebendo GLIADEL na cirurgia recorrente num ensaio clínico controlado. Com excepção dos efeitos no sistema nervoso, em que existe uma possibilidade de os adesivos de placebo terem tido uma responsabilidade, apenas são listados os efeitos mais frequentes no grupo com GLIADEL. Estas reações adversas não estiveram presentes no

pré-operatório nem foram agravadas no pós-operatório durante o período de follow-up. O período de follow-up foi de até 71 meses.

Reações Adversas Frequentes em ≥ 4% de Doentes Recebendo GLIADEL na Cirurgia Recorrente

Classe de sistema de órgãos		Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequente	Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequente	Hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	muito frequente	Convulsões, hemiplegia, cefaleia, sonolência, confusão
	frequente	Afasia, letargia, edema cerebral, aumento da pressão intracraniana, meningite ou abcesso
Doenças vasculares	frequente	Tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequente	Embolia pulmonar
Infeções e infestações	frequente	Pneumonia, candidíase oral
Doenças gastrointestinais	frequente	Náuseas, vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequente	Erupção cutânea
Doenças renais e urinárias	muito frequente	Infeção do trato urinário
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequente	Febre, cicatrização anormal
	frequente	Infeção, dor

Os seguintes acontecimentos adversos, não listados na tabela acima, foram notificados em doentes tratados com o GLIADEL Implante em todos os estudos. Os acontecimentos listados ou não estavam presentes no pré-operatório ou agravaram-se no pós-operatório. Não é possível determinar se GLIADEL Implante causou estes acontecimentos.

Acontecimentos adversos em doentes que receberam GLIADEL Implante

Classe de sistema de órgãos		Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequente	Trombocitopenia, leucocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequente	hiperglicémia, hipocaliémia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	frequente	Hidrocefalia, ataxia, tonturas, hemiplegia, coma, amnésia, diplopia
	pouco frequente	Hemorragia cerebral, enfarte cerebral

Doenças psiquiátricas	frequente	Depressão, pensamentos anormais, insónia, reações paranoicas
Afeções oculares	frequente	Perturbação de visão, dor ocular
Doenças cardíacas e vasculares	frequente	Hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequente	Infeção, pneumonia de aspiração
Doenças gastrointestinais	frequente	Diarreia, obstipação, disfagia, hemorragia gastrointestinal, incontinência fecal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequente	Erupção cutânea
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequente	Infeção
Doenças renais e urinárias	frequente	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequente	Edema periférico, dor cervical, lesões acidentais, lombalgia, reação alérgica, astenia, dor torácica, sépsis
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	pouco frequente	pneumoencéfalo

Foram notificados casos de acumulação de ar no local de implante, por vezes associados a sintomas neurológicos (hemiplegia, afasia, convulsões) com GLIADEL.

As quatro categorias seguintes de reações adversas encontram-se possivelmente relacionadas com o tratamento com os implantes de GLIADEL.

Convulsões:
No ensaio de cirurgia inicial a incidência de convulsões nos primeiros 5 dias após a implantação foi 2,5% no grupo com GLIADEL.

No ensaio de cirurgia para doença recorrente, a incidência de convulsões pós-operatórias foi de 19% em doentes tratados com GLIADEL. Neste estudo, 12/22 (54%) dos doentes tratados com GLIADEL experimentaram a primeira nova ou agravada convulsão nos primeiros cinco dias no pós-operatório. O tempo médio para o aparecimento da primeira nova ou agravada convulsão pós-operatória foi de 3.5 dias em doentes tratados com GLIADEL.

Edema cerebral:
O desenvolvimento de edema cerebral com efeito massivo (devido à recorrência do tumor, à infeção intracraniana ou à necrose) pode necessitar da realização de uma nova intervenção cirúrgica e, caso seja necessário, da remoção dos implantes ou dos seus remanescentes (ver secção 4.4).

Perturbação da cicatrização: foram observadas as seguintes perturbações de cicatrização em ensaios clínicos com GLIADEL: deiscência de feridas, cicatrização retardada de

feridas, efusões subgaleais, subdurais ou de ferimento, e perdas de líquido cefalorraquidiano (LCR).

Durante o ensaio de cirurgia inicial, ocorreram perdas de líquido cefalorraquidiano em 5% dos doentes tratados com GLIADEL. Durante a cirurgia, deve ser obtido um fecho dural à prova de água para minimizar o risco de perda de liquido cefalorraquidiano (ver secção 4.4).

Infeções intracranianas:
No ensaio de cirurgia inicial, a incidência de abcesso cerebral ou meningite foi de 5% em doentes tratados com GLIADEL.

No cenário recorrente, a incidência de abcesso cerebral ou meningite foi de 4% em doentes tratados com GLIADEL.

Num estudo clínico publicado, foi relatada a formação de quistos após o tratamento com GLIADEL. Esta reação ocorreu em 10% dos doentes observados no estudo, contudo, a formação de quistos é possível após a resseção de um glioma maligno.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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 sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(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

4.9 Sobredosagem

Não se aplica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmácoterapêutico: Agentes antineoplásicos, Código ATC: LO1ADOI

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

Dados pré-clínicos

Os implantes de GLIADEL libertam a carmustina diretamente na cavidade cirúrgica após a ressecção tumoral. Com a exposição ao ambiente aquoso da cavidade, as ligações anidrido do copolímero são hidrolisadas, libertando carmustina, carboxifenóxipropano e o ácido sebácico. A carmustina libertada pelos implantes de GLIADEL difunde-se no tecido cerebral adjacente e produz um efeito antineoplásico por alquilação do ADN e do ARN.

A carmustina degrada-se e metaboliza-se espontânea e simultaneamente. A parte alquilante que é produzida desta maneira e a qual se presume que seja um ião cloroetilcarbónico, leva à formação de interligações irreversíveis no ADN.

A actividade antitumoral dos implantes de GLIADEL depende da libertação de carmustina na cavidade do tumor em concentrações suficientes para uma acção citotóxica efectiva.

Mais de 70% do copolímero degrada-se num período de três semanas. A distribuição metabólica e a excreção dos monómeros diferem de doente para doente. O carboxifenóxipropano é predominantemente eliminado pelos rins e o ácido sebácico, um ácido gordo endógeno, é metabolizado pelo fígado e eliminado no ar expirado sob a forma de CO2 pelos animais.

Dados clínicos

Cirurgia Primária
Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado com placebo realizado em 240 adultos com glioma maligno de elevado grau diagnosticado de novo, submetidos a craniotomia inicial para ressecção do tumor, a sobrevivência média aumentou de 11.6 meses com o placebo para 13.9 meses com GLIADEL (valor-p 0.079, teste de log-rank não estratificado) na fase de estudo original. O tipo de tumor mais comum foi Glioblastoma Multiforme (GBM) (n=207), seguido por oligoastrocitoma anaplásico (n=11), oligodendroglioma anaplásico (n=11), e astrocitoma anaplástico (n=2). O hazard ratio para GLIADEL foi 0.77 (95% IC: 0.57 – 1.03). Na fase de "follow-up" de longa duração, os doentes ainda vivos na conclusão da fase original foram seguidos durante pelo menos três anos ou até à morte. A sobrevivência média aumentou de 11.6 meses com placebo para 13.9 meses com GLIADEL (valor-p <0.05, teste log-rank). O hazard ratio para o tratamento com GLIADEL foi 0.73 (95% IC: 0.56-0.95).

Cirurgia para Doença Recorrente

Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo em 145 adultos com glioblastoma recorrente (GBM), GLIADEL prolongou a sobrevivência nestes doentes. Noventa e cinco por cento dos doentes tratados com GLIADEL receberam 7 a 8 implantes.

A taxa de sobrevivência de seis meses foi de 36% (26/73) com placebo comparada com 56% (40/72) com o tratamento com GLIADEL. A sobrevivência média dos doentes com GBM é de 20 semanas com placebo versus 28 semanas com o tratamento com GLIADEL.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Desconhece-se a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do copolímero nos seres humanos. As concentrações de carmustina libertadas pelos implantes de GLIADEL no tecido cerebral humano ainda não foram determinadas. Os níveis plasmáticos de carmustina, após a implantação de GLIADEL, não são detetáveis. Em coelhos nos quais se tinham colocado implantes contendo 3,85% de carmustina, não foi possível detetar a carmustina no sangue ou no líquido cefalorraquidiano.

Após perfusão intravenosa de carmustina, em doses desde 30 a 170 mg/m2, a semi-vida média terminal, a clearance e o volume de distribuição no estado estacionário são de 22 minutos, 56 ml/min/kg e 3,25 l/kg, respetivamente. Aproximadamente 60% da dose intravenosa de 200 mg/m2 de 14C-carmustina é excretada na urina durante 96 horas e 6% da dose é eliminada no ar expirado sob a forma de CO2.

Os implantes de GLIADEL são biodegradáveis no cérebro humano quando colocados na cavidade após a ressecção do tumor. A taxa de biodegradação varia de doente para doente. Durante o processo de biodegradação, pode observar-se um fragmento do implante nas imagens do cérebro obtidas por meio de técnicas imagiológicas ou em caso de realização de uma nova intervenção cirúrgica, não obstante o facto de já ter ocorrido uma degradação extensa de todos os componentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados quaisquer estudos com os implantes de GLIADEL sobre carcinogenicidade, mutagenicidade, toxicidade embrio-fetal, toxicidade pré- e pós-natal e impacto na fertilidade.

A carmustina, a substância ativa dos implantes de GLIADEL, quando administrada sistematicamente a roedores, tem efeitos embriotóxicos, teratogénicos, genotóxicos e carcinogénicos e pode provocar degenerescência testicular em vários modelos animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Polifeprosano 20

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador ou a uma temperatura inferior a -20°C.

As saquetas exteriores que não tenham sido abertas podem ser armazenadas a uma temperatura não superior a 22ºC durante um período máximo de seis horas.

O medicamento pode ser congelado novamente apenas uma vez, caso as saquetas não tenham sido abertas e mantidas durante um período máximo de 6 horas a uma temperatura não superior a 22ºC. Depois de ter congelado novamente GLIADEL, deve ser utilizado num prazo máximo de 30 dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

GLIADEL encontra-se disponível numa embalagem contendo 8 implantes. Cada implante encontra-se acondicionado individualmente em duas saquetas de complexo de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Os implantes devem ser manuseados por pessoal utilizando luvas cirúrgicas, dado que a exposição à carmustina pode provocar queimaduras graves e hiperpigmentação da pele. Recomendamos a utilização de luvas duplas, devendo as luvas exteriores, após a utilização, ser descartadas para dentro de um recipiente específico para resíduos biológicos. Para a colocação dos implantes, deve ser utilizado um instrumento cirúrgico específico ao manuseamento dos mesmos. Caso seja indicada a realização de uma nova intervenção neurocirúrgica, qualquer implante ou fragmento de um implante deve ser manuseado como se fosse um potencial agente citotóxico. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com as disposições locais para agentes citotóxicos.

Os implantes de GLIADEL devem ser manuseados com o maior cuidado. As saquetas contendo os implantes de GLIADEL devem ser entregues no bloco operatório e permanecer fechadas até à altura de colocar os implantes na cavidade de ressecção. Apenas a superfície exterior da saqueta exterior não se encontra esterilizada. Em qualquer caso, na eventualidade da queda de um implante, este deve ser descartado em conformidade.

APROVADO EM
14-05-2021
INFARMED

Instruções para abrir as saquetas que contêm os implantes:

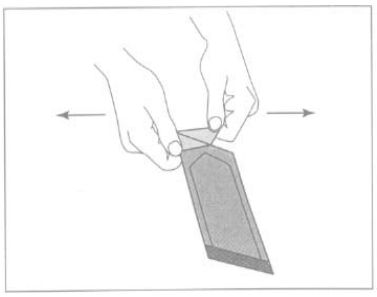

Ilustração 1: Para abrir a saqueta exterior, localize o canto dobrado e puxe lentamente com um movimento para o exterior.

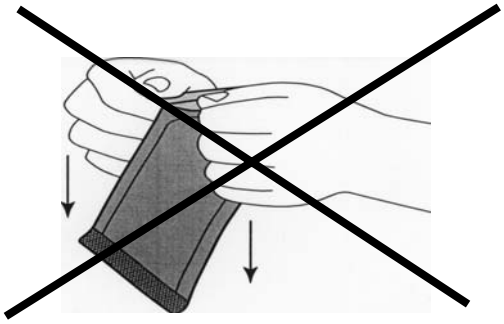

Ilustração 2: Não se deve puxar exercendo um movimento para baixo, passando os nós dos dedos sobre a saqueta. Isto pode exercer pressão sobre o implante e fazer com que ele se parta.

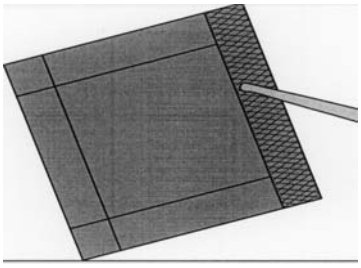

Ilustração 3: O implante e a saqueta interior deverão ser manipulados com luvas cirúrgicas.
Retire a saqueta interior, agarrando-a com a ajuda de uma pinça e puxando-a para cima.

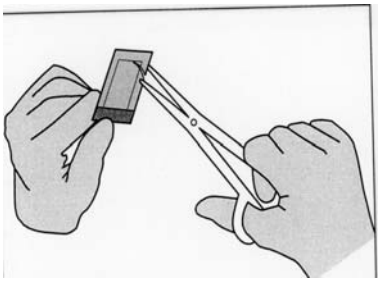

Ilustração 4: Para abrir a saqueta interior, deve segurá-la com cuidado e faça um corte em forma de arco à volta do implante.

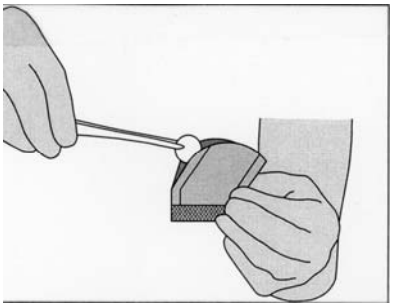

Ilustração 5: Para retirar o implante, deve agarrá-lo suavemente com uma pinça e colocá-lo diretamente dentro da cavidade de

ressecção. A pinça deverá conservada só para manipulação dos implantes.

Na eventualidade da queda de um implante, este deve ser descartado em conformidade.

Depois de efetuada a ressecção do tumor, confirmada a patologia do tumor e de obtida a hemostase, podem ser colocados até 8 implantes para cobrir o mais possível a cavidade de ressecção. É aceitável uma ligeira sobreposição dos implantes. Os implantes partidos ao meio podem ser utilizados, mas os implantes partidos em mais do que duas partes devem ser eliminados num recipiente específico para resíduos biológicos.

Para fixar os implantes à superfície da cavidade, pode ser colocada uma oxicelulose regenerada. Depois da colocação dos implantes, a cavidade de ressecção deve ser irrigada e a dura-máter fechada de uma maneira estanque.

Qualquer medicamento não utilizado, ou resíduo, deve ser descartado de acordo com os requisitos locais respeitantes aos resíduos biológicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MGI PHARMA GmbH
Edmund-Rumpler- Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemanha

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

3544889

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

Data da primeira autorização: 01/07/99
Data da última renovação: 10/12/08

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Abril 2021