



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Citostal

Cápsulas

10mg e 40mg



Citostal[®]

Iomustina

APRESENTAÇÕES

CITOSTAL (Iomustina) é apresentado na forma farmacêutica de cápsulas nas concentrações de 10mg e 40mg em frascos com 5 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 10mg ou 40mg de Iomustina para administração oral.

Excipientes: estearato de magnésio e manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CITOSTAL é indicado como terapia paliativa em associação com outras modalidades de tratamento ou em combinações estabelecidas com outros agentes quimioterápicos aprovados nas seguintes neoplasias:

Tumores cerebrais¹ – ambos primários e metastáticos, em pacientes que já tenham recebido tratamento cirúrgico e/ou radioterápico apropriado.

Doença de Hodgkin² - como terapia secundária, em combinação com outros agentes aprovados, em pacientes que apresentem recidivas enquanto tratados com a terapia primária ou quando esta houver falhado.

¹ CID C71 - Neoplasia maligna do encéfalo; CID C79.3 – Neoplasia maligna secundária do encéfalo e das meninges cerebrais

² CID C81 - Doença de Hodgkin

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tumores Cerebrais

Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, envolvendo mais de 3.000 pacientes provenientes de 16 estudos randomizados, mostrou ganho em sobrevida para pacientes portadores de astrocitoma anáplásico e glioblastoma multiforme (GBM) tratados com combinação de radioterapia e quimioterapia em relação aos tratados com radioterapia isolada. O ganho absoluto em sobrevida foi de 10% em um ano para o tratamento combinado.

Outra revisão sistemática de literatura com meta-análise, incluindo dados individuais de 3.004 pacientes com glioma de alto grau, provenientes de doze estudos randomizados controlados, também avaliou o papel da adição de quimioterapia em relação ao tratamento radioterápico isolado. O emprego da quimioterapia esteve associado a uma redução significativa do risco relativo de morte de 15% ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Uma terceira revisão sistemática com meta-análise, envolvendo pacientes portadores de GBM, avaliou o papel de quimioterapia com nitrosureias e mostrou aumento relativo de 35% de sobrevida em um ano (Tabela 1).

A dose de lomustina, como agente único ou combinado a outros fármacos sob diferentes regimes, naqueles estudos randomizados, variou entre 100 - 130mg/m² a cada seis a oito semanas.

Um estudo de fase III envolvendo 318 pacientes com glioblastoma anaplásico foram randomizados sob regime 2:1:1 entre três diferentes tratamentos: radioterapia convencional (braço A), lomustina 110mg/m² associada a procarbazina e vincristina – PCV – (braço B) ou temozolamida (braço C). Em caso de progressão ou toxicidade, os pacientes no braço A poderiam ser tratados com PCV ou temozolomida e os pacientes dos braços B e C poderiam ser tratados com radioterapia. O desfecho principal avaliado foi tempo para progressão e foi similar entre os três braços estudados (HR = 1,2; 95%IC, 0,8 a 1,8) (Tabela 1).

Um estudo randomizado incluindo 368 pacientes portadores de oligodendroglioma ou oligodendroglioma anaplásicos, avaliou o papel da combinação de radioterapia e quimioterapia com lomustina de 110mg/m² em dose única associada a procarbazina e vincristina (PCV) em relação a radioterapia isolada. Foi observado um aumento no tempo da sobrevida livre de progressão para a adição da quimioterapia (23 *versus* 13,2 meses $p = 0,0018$) porém sem ganho em sobrevida global (Tabela 1).

Um estudo de fase II incluindo 24 pacientes portadores de oligodendroglioma resistentes à temozolomida, mostrou que o tratamento de resgate sob o esquema PCV produziu 17% de resposta e aproximadamente 50% de sobrevida livre de progressão em 6 meses.

Outro estudo fase II envolvendo 24 pacientes portadores de glioma de alto grau recidivado ou com doença em progressão após radioterapia, avaliou tratamento com reirradiação e lomustina na dose de 130mg/m² a cada seis semanas até o máximo de 12 ciclos. Este estudo mostrou taxa de resposta de 33% e sobrevida global de 13,7 meses a partir do início do retratamento.

Tabela 1 – Estudos com o uso da lomustina em pacientes com tumores cerebrais.

Estudo (n)/patologia	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
GRM 2002 n = 3004 glioma de alto grau	Revisão sistemática com meta-análise	Mortalidade	RT→QT vs RT	HR = 0,85 (95%IC 0,78-0,91 p<0,0001)
Spiegel n = 1252 glioblastoma multiforme	Revisão sistemática com meta-análise	Sobrevida em 12 meses	RT→QT nitrosureias vs RT	RR = 1,35 (95%IC/ 1,14-1,6)
Wick 2009 n=318 glioblastoma anaplásico	Fase III	TPP	RT vs PCV vs temozolomida	HR = 1,2 (95% IC,0,8-1,9)
van den Bent n=368 oligodendroglioma e oligoastrocitoma	Fase III	SV global (meses) / SLP	RT vs RT→PCV	30,6m vs 40,3m p=0,23 / 13,2m vs 23m p = 0,0018

TPP = tempo para progressão; RT = radioterapia; QT = quimioterapia; PCV = procarbazona, vincristina e lomustina; RR = risco relativo; HR = razão de risco; SLP= Sobrevida livre de Progressão

População Pediátrica

Um estudo randomizado incluindo 172 pacientes com idade inferior a 18 anos de idade, portadores de astrocitoma de alto grau, tratados com cirurgia e radioterapia, comparou dois esquemas quimioterápicos adjuvantes: o esquema considerado padrão era composto por lomustina na dose de 100mg/m² associado a prednisona em ciclos a cada 6 semanas e o esquema experimental era composto por múltiplos medicamentos em um regime conhecido como “8 em 1”. Este estudo mostrou que, em cinco anos, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram de 33% e 36%, respectivamente, sem diferença estatística entre os

braços. O grupo de pacientes tratados com lomustina apresentou menor toxicidade (especialmente mielossupressão e ototoxicidade) (Tabela 2).

Um estudo fase II envolvendo 42 pacientes com idade inferior a 18 anos, portadores de glioma de baixo grau sem tratamento prévio ou com recidiva, tratados com lomustina 110mg/m² (associado a tioguanina, procarbazona, dibromodulcitol e vincristina) com ciclos repetidos após recuperação hematológica, mostrou tempo para falha do tratamento de 132 semanas e taxa de sobrevida global em 5 anos de 78%.

Um estudo de fase III incluindo 379 pacientes entre 3 a 21 anos, portadores de meduloblastoma não disseminado, tratados com radioterapia seguida de um de dois regimes de quimioterapia, um deles contendo lomustina 75mg/m² associada a vincristina e cisplatina com ciclos realizados em intervalos dependentes de recuperação hematológica, mostrou sobrevida livre de eventos em cinco anos de 81% (Tabela 2).

Tabela 2 - Estudos com o uso da lomustina em pacientes com tumores cerebrais.

Estudo (n)/patologia	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Finlay 1995 n=172 Astrocitoma de alto grau	Fase III	Sobrevida global em 5 anos	RT→QT com lomustina vs RT→QT “8 em 1”	36% em ambos os grupos
Packer 2006 n= 421 meduloblastoma	Fase III	SVLE	RT→ CITOSTAL + CDDP + VCR vs RT→CDDP + VCR + CFM	81% em ambos os grupos

RT= radioterapia; QT= quimioterapia; SVLE=sobrevida livre de eventos; CITOSTAL = lomustina; CDDP = cisplatina; VCR = vincristina; CFM=ciclofosfamida.

Tumores Metastáticos para SNC

Um estudo de fase II incluindo 28 pacientes com tumores primitivos de mama e pulmão, avaliou o papel que a quimioterapia com lomustina na dose de 80mg/m², associada a carboplatina, vinorelbina, 5-fluorouracila e ácido folínico com ciclos repetidos a cada seis semanas. Foi observada taxa de resposta de 35% com tempo mediano para progressão de 3,7 meses (Tabela 3).

Tabela 3 – Estudo com a lomustina na metástase cerebral

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Colleoni 1997 n=28	Fase II	TPP	CITOSTAL /carbo/NVB/5- FU/LCV	3,7 meses

TPP= tempo para progressão; CITOSTAL = lomustina; carbo = carboplatina; NVB = vinorelbina 5-FU = 5-fluorouracila; LCV= ácido folínico

Doença de Hodgkin

A lomustina tem sido utilizada historicamente em regimes quimioterápicos de resgate para tratamento de doença de Hodgkin refratária.

Um estudo de fase III, envolvendo 113 pacientes com recidiva de doença após tratamento inicial, comparou três diferentes esquemas quimioterápicos. Um esquema conhecido como CVPP, contendo lomustina na dose de 75mg/m² associada a vinblastina, procarbazina e prednisona em ciclos mensais; um segundo esquema conhecido como ABOS; ou um terceiro regime com alternância de CVVP e ABOS. Este estudo mostrou que a taxa de resposta completa variou entre 70 e 82% entre os três esquemas de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p= 0,37). A sobrevida global em cinco anos para os pacientes em resposta completa foi de 60% (Tabela 4).

Outro estudo fase III conduzido pelo CALGB, incluiu 60 pacientes com tratamento padrão para a doença refratária. Este estudo comparou o tratamento de resgate com lomustina 100mg/m² a cada 6 semanas ao tratamento com carmustina. Este estudo mostrou superioridade em taxa de resposta (60% versus 28% p= 0,025) favorecendo a lomustina, sem diferença em sobrevida mediana (11,2 versus 5,4 meses p = 0,16) (Tabela 4).

A lomustina também foi avaliada em um estudo fase II envolvendo 26 pacientes portadores de linfoma de Hodgkin refratário, 15 dos quais haviam previamente recebido tratamento quimioterápico em altas doses. Foi utilizada lomustina na dose de 1mg/kg de peso no primeiro dia de quimioterapia, associada ao esquema contendo vinblastina, metotrexato, clorambucila, dexametasona e bleomicina, em ciclos a cada 56 dias. Este estudo mostrou taxa de resposta de 67% (com 21% de respostas completas) e sobrevida mediana de 13 meses.

Tabela 4 – Estudos com a lomustina em doença de Hodgkin refratária

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
			CVPP	40%

Vinciguerra 1986 n=113	Fase III	SVLF em 5 anos	vs ABOS vs CVVP/ABOS	vs 59% vs 57% P=0,19
Hansen 1981 n=60	Fase III	Sobrevida mediana (meses)	CITOSTAL vs BCNU	11,2m Vs 5,4m p=0,16

SVLF = sobrevida livre de falência; CVVP = lomustina, vinblastina, procarbazona e prednisona; ABOS = bleomicina, vincristina, doxorubicina e estreptozocina; CITOSTAL = lomustina; BCNU = carmustina

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

CITOSTAL é uma das nitrosureias usadas no tratamento de certas neoplasias. Sua fórmula química é 1-(2-cloroetil)-3 ciclohexil-1-nitrosureia. É um pó amarelo, com a fórmula empírica $C_9H_{16}ClN_3O_2$ e peso molecular de 233,71. CITOSTAL é solúvel em etanol 10% (0,05mg/mL) e álcool absoluto (70mg/mL). É relativamente insolúvel em água (< 0,05mg/mL) e está relativamente não ionizado em pH fisiológico.

Farmacodinâmica

Embora haja um consenso geral de que CITOSTAL é um agente alquilante, assim como ocorre com outras nitrosureias, ele pode inibir também vários processos enzimáticos chaves.

Farmacocinética

CITOSTAL deve ser administrado por via oral. Após administração por via oral do CITOSTAL radioativo, em doses variando de 30mg/m² a 100mg/m², cerca de metade da radioatividade administrada foi excretada em 24 horas. A meia-vida sérica do fármaco e/ou dos metabólitos varia de 16 horas a 2 dias. Os níveis tissulares são comparáveis aos níveis plasmáticos 15 minutos após administração intravenosa.

Por sua alta solubilidade em lipídeos e relativa falta de ionização em pH fisiológico, CITOSTAL atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica. Os níveis de radioatividade no líquido cefalorraquidiano correspondem a 50% ou mais dos níveis mensurados concomitantemente no plasma.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CITOSTAL não deve ser administrado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia a este fármaco ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tem-se relatado que o uso prolongado de nitrosureias está possivelmente associado ao desenvolvimento de malignidades secundárias.

CITOSTAL deve ser prescrito por profissionais qualificados com experiência no uso de agentes antineoplásicos. O mais importante e grave dos efeitos tóxicos de CITOSTAL é a supressão medular retardada, principalmente trombocitopenia e leucopenia, as quais podem contribuir para sangramentos e infecções generalizadas em pacientes já comprometidos.

Na dose recomendada, os ciclos de CITOSTAL não devem ser realizados com frequência maior que a cada 6 semanas.

A toxicidade medular de CITOSTAL é cumulativa; portanto, o ajuste da dosagem deve ser considerado com base no nadir observado no hemograma referente à dose anterior. (ver ajuste de dosagem na tabela do item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Deve-se ter cuidado ao se prescrever CITOSTAL a pacientes com níveis séricos reduzidos de plaquetas, leucócitos ou eritrócitos (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

A toxicidade pulmonar de CITOSTAL parece estar relacionada à dose. (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**.)

Os testes de funções renal e hepática devem ser periodicamente monitorizados. (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**.)

O uso concomitante de CITOSTAL com vacina de vírus vivos pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar as reações adversas do vírus da vacina porque os mecanismos de defesa natural podem estar suprimidos pelo CITOSTAL. A vacinação com vacinas de vírus vivos em pacientes utilizando CITOSTAL pode resultar em infecção severa. A resposta dos anticorpos destes pacientes pode estar diminuída. O uso de vacinas vivas deve ser evitado e o conselho de um especialista deve ser considerado (ver **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Precauções gerais

Em todas as ocasiões onde o uso de CITOSTAL for considerado na quimioterapia, o médico deve avaliar a necessidade e os benefícios do fármaco em relação ao risco de efeitos tóxicos ou reações adversas. A maioria destas reações adversas é reversível, se detectada precocemente. Quando tais reações ocorrerem, a dose do fármaco deverá ser reduzida ou descontinuada e deverão ser tomadas medidas corretivas de acordo com a decisão do médico.

O restabelecimento da terapia com CITOSTAL deve ser realizado com cautela, considerando-se a necessidade do medicamento e a possibilidade de recorrência de toxicidade.

Uso na gestação

Categoria de risco na gravidez: 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 na gravidez não foi estabelecido. CITOSTAL pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. CITOSTAL é embriotóxico e teratogênico em ratos, e embriotóxico em coelhos em doses equivalentes às empregadas em seres humanos. Se este fármaco for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, a paciente deve ser informada do risco potencial ao feto. Mulheres em idade de engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

Uso na lactação

Devido à natureza lipofílica do CITOSTAL, é provável que ele seja excretado no leite materno, entretanto este fato não foi confirmado ainda. Como o risco para a criança que está sendo amamentada existe, uma decisão deve ser tomada: descontinuar a amamentação ou interromper a terapia com CITOSTAL, considerando o benefício de amamentar a criança e o benefício da terapia para a mãe.

O CITOSTAL pode ter efeito mutagênico. Homens tratados com CITOSTAL devem ser aconselhados a não terem filhos durante ou em até 6 meses após o tratamento, e a procurar aconselhamento sobre o armazenamento do esperma antes do início do tratamento devido à possibilidade de infertilização irreversível causada pela terapia com CITOSTAL.

Testes laboratoriais

Devido à supressão medular retardada, os hemogramas devem ser monitorizados semanalmente por pelo menos seis semanas após a dose.

Estudos da função pulmonar basal devem ser conduzidos juntamente com os testes da função pulmonar durante o tratamento. Pacientes com 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.

Como CITOSTAL pode causar disfunções hepáticas, recomenda-se que os testes de função hepática sejam periodicamente monitorizados. (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**.)

Os testes de função renal também devem ser periodicamente monitorizados. (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**.)

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

CITOSTAL é carcinogênico em ratos e camundongos, produzindo aumento acentuado na incidência de tumores em doses próximas as utilizadas clinicamente. A terapia com nitrosureias tem potencial carcinogênico. CITOSTAL também afeta a fertilidade em ratos machos, em doses um pouco maiores que a dose humana.

Uso pediátrico

Ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**, toxicidade pulmonar e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Efeito na habilidade de dirigir e uso de máquinas

Nenhum estudo relacionado ao efeito na habilidade de dirigir e uso de máquinas foi realizado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento - medicamento

Foi reportado um caso em que a combinação de lomustina e cimetidina potencializou os efeitos da trombocitopenia e da leucopenia. A administração destes fármacos individualmente não induziu anormalidades hematológicas significantes.

A coadministração de medicamentos antiepiléticos e quimioterápicos, incluindo o CITOSTAL, podem levar a complicações secundárias às interações farmacocinéticas entre os medicamentos.

Interação medicamento - vacinação

A vacinação com vírus ou bactérias inativados (vivos) em pacientes imunocomprometidos devido ao uso de agentes quimioterápicos pode levar a infecções graves e até fatais. Portanto, deve haver um intervalo de pelo menos 3 meses entre a descontinuação da quimioterapia e a vacinação.

Há um risco aumentado de doença sistêmica fatal com o uso concomitante com vacinas vivas. Vacinas vivas não são recomendadas em pacientes imunodeprimidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), bem fechado em sua embalagem original. Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da 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.

Características físicas e organolépticas

CITOSTAL 10 mg é apresentado em cápsulas gelatinosas duras e opacas, contendo pó de coloração branca a branca amarelada, com a tampa e o corpo brancos contendo o impresso, em tinta preta, paralelo ao seu eixo longitudinal, “CPL” sobre “3030” na tampa e “10 MG” no corpo da cápsula.

CITOSTAL 40 mg é apresentado em cápsulas gelatinosas duras e opacas, contendo pó de coloração branca a branca amarelada, com a tampa branca e o corpo verde-musgo contendo o impresso, em tinta preta, paralelo ao seu eixo longitudinal, “CPL” sobre “3031” na tampa e “40 MG” no corpo da cápsula.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de CITOSTAL em adultos e pacientes pediátricos é de 130mg/m² por via oral como dose única a cada 6 semanas (ver **Instruções para uso, manuseio e descarte**). Em indivíduos com função medular comprometida, a dose deve ser reduzida a 100mg/m² a cada 6 semanas.

Não deve ser administrado outro ciclo de tratamento até que ocorra a recuperação medular em níveis aceitáveis (plaquetas > 100.000/mm³; leucócitos > 4.000/mm³). O hemograma deve ser monitorizado semanalmente, e outros ciclos não devem ser repetidos antes de 6 semanas, porque a toxicidade hematológica é retardada e cumulativa.

Doses subsequentes à dose inicial devem ser ajustadas de acordo com a resposta hematológica do paciente à dose precedente. O seguinte esquema é sugerido como guia para o ajuste da dose a ser administrada:

NADIR APÓS DOSE ANTERIOR	PORCENTAGEM DA DOSE
--------------------------	---------------------

LEUCÓCITOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	ANTERIOR A SER ADMINISTRADA
≥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%

Quando CITOSTAL for usado em combinação com medicamentos mielosupressores, as doses devem ser ajustadas de acordo.

CITOSTAL deve ser administrado por profissionais qualificados com experiência no uso de agentes antineoplásicos.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Somente o número apropriado de cápsulas de CITOSTAL requerido para a administração de uma única dose deve ser dispensado. Os pacientes devem ser avisados que CITOSTAL é tomado em uma dose oral única e não será repetido por pelo menos 6 semanas.

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

Para minimizar o risco de exposição dermatológica, sempre utilize luvas impermeáveis para manipular os **frascos** contendo **CITOSTAL cápsulas de 10mg ou 40mg**. Isto inclui todas as atividades de manuseio em clínicas, farmácias, estoques e cuidados domésticos, incluindo a abertura da embalagem e inspeção, transporte dentro de uma instalação e preparação da dose e administração.

Para segurança e eficácia desta apresentação, CITOSTAL não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Gastrintestinal

Náuseas e vômitos podem ocorrer cerca de 3 a 6 horas após uma dose oral e geralmente persistem menos de 24 horas. A frequência e a duração desses efeitos podem ser reduzidas pela administração de antieméticos previamente à dose e pela administração de CITOSTAL a pacientes em jejum.

Toxicidade Hematológica

A toxicidade mais frequente e grave de CITOSTAL é a mielossupressão retardada. Ocorre geralmente de 4 a 6 semanas após a administração do medicamento e está relacionada à dose. Trombocitopenia ocorre cerca de 4 semanas após a administração e persiste por 1 ou 2 semanas. Leucopenia ocorre de 5 a 6 semanas após uma dose de CITOSTAL e persiste por 1 ou 2 semanas.

Aproximadamente 65% dos pacientes recebendo $130\text{mg}/\text{m}^2$ apresentam leucopenia abaixo de 5.000 leucócitos/ mm^3 e 36% apresentam leucopenia abaixo de 3.000 leucócitos/ mm^3 . A trombocitopenia é geralmente mais grave que a leucopenia. Entretanto, ambos podem ter toxicidades dose-limitantes.

CITOSTAL pode produzir mielossupressão cumulativa, manifestada através de índices mais diminuídos, ou por supressão mais prolongada após doses repetidas.

A ocorrência de leucemia aguda e displasias medulares têm sido relatada em pacientes sob tratamento prolongado com nitrosureias.

Anemia também ocorre, porém é menos frequente e menos grave que a trombocitopenia ou a leucopenia.

Toxicidade Pulmonar

A toxicidade pulmonar caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose tem sido raramente relatada com o uso de CITOSTAL. O início da toxicidade ocorreu após um intervalo de seis meses ou mais desde o início do tratamento com doses cumulativas de CITOSTAL geralmente maiores que $1.100\text{mg}/\text{m}^2$. Há um relato de toxicidade pulmonar com uma dose cumulativa de somente 600mg.

Fibrose pulmonar de início retardado ocorrendo até 20 anos após o tratamento tem sido relatada em pacientes com tumores intracranianos que receberam nitrosureias relacionadas durante a infância e o início da adolescência.

Outras Toxicidades

Têm sido raramente relatadas estomatite, alopecia, anemia, atrofia ótica e distúrbios visuais, como perda de visão.

Reações neurológicas como desorientação, letargia, ataxia e disartria têm sido observadas em alguns pacientes recebendo CITOSTAL. Entretanto, não está esclarecida a relação com a medicação nesses pacientes.

Nefrotoxicidade

Anormalidades renais consistindo de redução do tamanho dos rins, azotemia progressiva e falência renal têm sido relatadas em pacientes que recebem altas doses cumulativas após terapia prolongada com CITOSTAL e nitrosureias relacionadas. Ocasionalmente, também têm sido relatados casos de danos renais em pacientes recebendo doses totais inferiores.

Hepatotoxicidade

Um tipo reversível de toxicidade hepática, manifestada pelo aumento dos níveis de transaminase, fosfatase alcalina e bilirrubina tem sido relatada em uma pequena porcentagem de pacientes recebendo CITOSTAL.

A lista abaixo é apresentada por sistema de classe de órgãos e frequência, conforme as categorias: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$) e, não conhecida (não pode ser definida com base nos dados disponíveis). As frequências dos eventos adversos relatados durante a experiência de pós-comercialização não podem ser definidas uma vez que são obtidos de relatos espontâneos.

EVENTOS ADVERSOS RELATADOS DURANTE A FASE CLÍNICA E A EXPERIÊNCIA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Sistema de classe de órgão	Frequência	Eventos adversos
Neoplasias benignas, malignas (incluindo cistos e pólipos)	Não conhecida	Leucemia aguda, síndrome mielodisplásica
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Muito comum	Leucopenia
	Não conhecida	Falência da medula óssea, trombocitopenia, anemia
Distúrbios do sistema nervoso	Não conhecida	Coordenação anormal, desorientação, letargia, disartria
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Não conhecida	Fibrose pulmonar, infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	Não conhecida	Náusea, vômito, estomatite
Distúrbios hepatobiliares	Não conhecida	Aumento das transaminases, aumento da bilirrubina no sangue
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Não conhecida	Alopecia
Distúrbio renal e urinário	Não conhecida	Falência renal, azotemia, atrofia renal, lesão renal
Investigações	Não conhecida	Aumento da fosfatase alcalina no sangue

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 Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose acidental com lomustina tem sido reportada, incluindo casos fatais. Superdose acidental tem sido associada com supressão da medula óssea, dores abdominais, diarreia, vômito, anorexia, letargia, tontura, função hepática alterada, tosse e falta de ar.

Conduta na Superdose

Não há um antídoto específico para a superdose com CITOSTAL. Em caso de superdose, medidas de suporte adequadas devem ser tomadas.

Baseado em artigo de revisão, lavagem gástrica e/ou uso de carvão ativado devem ser avaliados, em caso de ingestão aguda, por médico em unidade de emergência e monitorização de mielossupressão com avaliação de necessidade de terapia de suporte hematológico (ex: hemotransfusão e emprego de fatores de crescimento de colônias).

Por causa da natureza lipofílica do medicamento, não é possível realizar diálise.

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

11. REFERÊNCIAS

1. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*. 1993 Apr 15;71(8):2585-97.
2. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1011-8.
3. Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, Chamberlain MC. Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme : a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2007;21(9):775-87.
4. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.

5. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2715-22.
6. Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Frenay M, Tosoni A, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology.* 2004 Sep 14;63(5):904-6.
7. Arcicasa M, Roncadin M, Bidoli E, Dedkov A, Gigante M, Trovo MG. Reirradiation and lomustine in patients with relapsed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 1;43(4):789-93.
8. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Childrens Cancer Group. J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):112-23.
9. Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, Lamborn K, Davis RL, Levin VA. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol.* 1997 May;32(3):235-41.
10. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4202-8.
11. Colleoni M, Graiff C, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Pancheri F, et al. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1997 Jun;20(3):303-7.
12. Bonadonna G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1982 Nov;42(11):4309-20.
13. Vinciguerra V, Propert KJ, Coleman M, Anderson JR, Stutzman L, Pajak TF, et al. Alternating cycles of combination chemotherapy for patients with recurrent Hodgkin's disease following

- radiotherapy. A prospectively randomized study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 1986 Jun;4(6):838-46.
14. Hansen HH, Selawry OS, Pajak TF, Spurr CL, Falkson G, Brunner K, et al. The superiority of CCNU in the treatment of advanced Hodgkin's disease: Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):14-8.
15. Shamash J, Walewski J, Apostolidis J, Wilson AM, Foran JM, Gupta RK, et al. Low-dose continuous chemotherapy (LBCMVD-56) for refractory and relapsing lymphoma. *Ann Oncol.* 2000 Jul;11(7):857-60.
16. 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
17. 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
18. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193
19. 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 - 1.0180.0104

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo, Km 2800 - Sermoneta (Latina) - Itália

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07



Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/08/2015.



Rev0815

CISTOSTAL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2014	0564618149	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2013	0418728/13-8	1434 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Local de Fabricação do Fármaco	14/07/2014	O formato da bula foi adequado à RDC 47/09, o prazo de validade foi reduzido para 24 meses devido à aprovação da Alteração de Local de Fabricação do Fármaco e o item DIZERES LEGAIS foi alterado.	VP/VPS	cápsulas 10mg e 40mg
30/06/2015	0577574154	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	06/04/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	cápsulas 10mg e 40mg
20/08/2015		10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	cápsulas 10mg e 40mg