

MODELO DE TEXTO DE BULA DE CITOSTAL 10mg e 40mg cápsulas

BRISTOL-MYERS SQUIBB

CITOSTAL®

lomustina

cápsulas

10 mg e 40 mg

APRESENTAÇÃO

CITOSTAL 10 mg e 40 mg é apresentado em frascos com 5 cápsulas.

USO ADULTO OU PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 10 mg ou 40 mg de lomustina para administração oral e os seguintes ingredientes inativos: estearato de magnésio e manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: CITOSTAL cápsulas contém em sua formulação lomustina, substância que atua em vários tipos de tumores.

Armazenamento: conservar o produto bem fechado em sua embalagem original à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A dose de CITOSTAL deve ser tomada de uma só vez e não deve ser repetida pelo período de pelo menos seis semanas.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como: febre, calafrios, dor de garganta, sangramentos ou ferimentos anormais, dificuldade de respiração, tosse seca, edemas nos pés ou nas pernas, confusão mental ou amarelamento dos olhos e da pele. Náuseas e vômitos geralmente duram menos que 24 horas, contudo a perda de apetite pode durar vários dias.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Contraindicações: CITOSTAL é contraindicado para pacientes com sensibilidade a lomustina.

Precauções: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com CITOSTAL.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

CITOSTAL (lomustina) é uma das nitrosuréias usadas no tratamento de certas neoplasias. Sua fórmula química é 1-(2-cloroetil)-3 ciclo hexil-1-nitrosuréia. 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 não ionizado em pH fisiológico.

FARMACOLOGIA

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

CITOSTAL pode ser administrado por via oral. Após administração por via oral do CITOSTAL radioativo, em doses variando de 30 a 100mg/m², cerca de metade da radioatividade administrada foi excretada em 24 horas. A meia-vida sérica da droga 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 falta de ionização em pH fisiológico, CITOSTAL atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica. Os níveis de radioatividade no fluido cérebro-espinhal correspondem a 50% ou mais dos níveis mensurados concomitantemente no plasma.

INDICAÇÕES

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

Tumores cerebrais - primários ou metastáticos, em pacientes que já tenham recebido tratamento cirúrgico e ou radioterapêutico apropriado.

Doença de Hodgkin - 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.

Outros tumores - CITOSTAL tem sido empregado em combinação com outros agentes terapêuticos, apenas após falha de outros métodos convencionais.

CONTRAINDICAÇÕES

CITOSTAL não deve ser administrado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia a esta droga.

ADVERTÊNCIAS

CITOSTAL deve ser administrado sob supervisão de profissionais qualificados com experiência no uso de agentes antineoplásicos. O mais comum e grave dos efeitos tóxicos de CITOSTAL é a depressão medular retardada, principalmente trombocitopenia e leucopenia, as quais podem contribuir para hemorragias e infecções graves em pacientes já comprometidos.

Os hemogramas devem ser monitorados semanalmente durante pelo menos 6 semanas após uma dose (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). 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 e, 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 **POSOLOGIA**).

Deve-se ter cuidado ao se administrar CITOSTAL a pacientes com níveis circulantes reduzidos de plaquetas, leucócitos ou eritrócitos (ver **POSOLOGIA**).

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

O uso prolongado de nitrosuréias tem sido relatado por estar provavelmente associado ao desenvolvimento de malignidades secundárias.

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

Uso na gestação - Categoria “D”

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 esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando esta droga, a paciente deve ser informada do risco potencial ao feto. Mulheres em idade de engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

PRECAUÇÕES

Gerais

Em todas as ocasiões onde o uso de CITOSTAL for considerado na quimioterapia, o médico deve avaliar a necessidade e o benefício da droga 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 da droga 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 da droga e a possibilidade de recorrência de toxicidade.

Testes Laboratoriais

Devido à depressão 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.

Os testes de função renal também devem ser periodicamente monitorizados.

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 nitrosuréias tem potencial carcinogênico. CITOSTAL também afeta a fertilidade em ratos machos, em doses um pouco maiores que a dose humana.

Uso na Gravidez

Categoria “D” - ver **ADVERTÊNCIAS**

Uso na lactação

Não é conhecido se esta droga é excretada no leite humano. Devido a muitas drogas serem excretadas no leite humano e ao potencial de CITOSTAL para ocorrência de reações adversas sérias em lactantes, deve-se optar por interromper a amamentação ou a administração da droga, levando-se em conta a importância da droga para a mãe.

Uso Pediátrico

Ver **REAÇÕES ADVERSAS**, toxicidade pulmonar e **POSOLOGIA**.

Efeito na habilidade de dirigir e uso de máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 induziram anormalidades hematológicas significantes.¹

A vacinação com vírus ou bactérias inativados (vivos) em pacientes imunocomprometidos devido ao uso de agentes quimioterápicos podem levar a severas e até fatais infecções. Portanto deve haver um intervalo de pelo menos 3 meses entre a descontinuação da quimioterapia e a vacinação.¹

REAÇÕES ADVERSAS

Toxicidade Hematológica

A toxicidade mais freqüente e séria de CITOSTAL é a mielodepressão retardada. Ocorre geralmente de 4 a 6 semanas após a administração da droga 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 130mg/m² apresentam leucopenia abaixo de 5000 leucócitos/mm³ e 36% apresentam leucopenia abaixo de 3000 leucócitos/mm³. A trombocitopenia é geralmente mais grave que a leucopenia. Entretanto, ambos podem ter toxicidades dose-limitantes.

CITOSTAL pode produzir mielodepressão cumulativa, manifestada através de índices mais altos de depressão, ou por depressão mais prolongada após doses repetidas.

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

Anemia também ocorre, porém é menos freqüente e grave do 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 ocorre após um intervalo de seis ou mais meses desde o início do tratamento com doses cumulativas de CITOSTAL geralmente maiores que 1.100mg/m². Há um relato de toxicidade pulmonar com uma dose cumulativa de somente 600mg.

Fibroses pulmonares de início retardado ocorrendo até 15 anos após o tratamento têm sido relatadas em pacientes com tumores intracranianos que receberam nitrosuréias relacionadas durante a infância e o início da adolescência.

Toxicidade Gastrointestinal

Náuseas e vômitos podem ocorrer cerca de 3 a 6 horas após uma dose oral e geralmente persistem menos de 24 horas. A administração prévia de antieméticos é eficaz para reduzir e, algumas vezes prevenir este efeito. Náuseas e vômitos podem também ser reduzidos, caso CITOSTAL seja administrado à pacientes em jejum.

Hepatotoxicidade

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

Nefrotoxicidade

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

Outras toxicidades

Tem 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.

POSOLOGIA

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.

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

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 ANTERIOR A SER ADMINISTRADA
LEUCÓCITOS (mm ³)	PLAQUETAS (mm ³)	
≥ 4.000	≥100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.000	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
< 2.000	< 25.000	50%

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.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Somente o número apropriado de cápsulas de CITOSTAL requerido para uma administração única deve ser dispensado. Você deve ser avisado que CITOSTAL é tomado em uma dose oral única e não deve ser repetido por pelo menos 6 semanas.²

Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e ao descarte adequados das drogas anti-câncer. Já foram publicados vários guias sobre este assunto,³⁻⁶ porém 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 utilizar luvas para manipular CITOSTAL. Isto inclui todas as atividades em clínicas, farmácias, estoques e outros, incluindo a abertura da embalagem e inspeção, transporte e preparação da dose e administração.⁷

SUPERDOSAGEM

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

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

REFERÊNCIAS

1. DRUGDEX® Evaluations [database on internet]. Thomson Healthcare. c2008 - [cited 2008 Oct 20]
2. Lomustine (BMY-26601). Module 2.5 Clinical Overview. 18 August 2010. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930046053 (Module 1.4.3 Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930046075).
3. 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.

4. 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.

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

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

7. Memo. Revised Safe Handling Text for All Oncology Products from EHS-W McGrath/Eileen Hayes. 22 March 2005.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de validade e de fabricação: vide cartucho

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 S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Rev0511