

**BULA DO PRODUTO LISODREN 500mg COMPRIMIDOS**

LISODREN

mitotano

**APRESENTAÇÃO/ COMPOSIÇÃO**

LISODREN é apresentado em frascos com 100 comprimidos. Cada comprimido de LISODREN contém 500mg de mitotano.

Ingredientes inativos: celulose microcristalina, macrogol, amido e dióxido de silício.

USO ADULTO

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

Devido ao fato deste produto apresentar emprego específico em neoplasias malignas, e ser manipulado por pessoal treinado, o item INFORMAÇÕES AO PACIENTE não consta da bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário.

**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

Quando armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), LISODREN permanecerá estável até a data de validade indicada na embalagem.

**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.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **CARACTERÍSTICAS**

#### **Descrição**

O LISODREN é um sólido granular branco composto de cristais incolores; é insípido e tem um odor aromático leve e agradável. É solúvel em etanol, iso-octano e tetracloreto de carbono. Seu peso molecular é 320,05.

#### **Farmacologia Clínica**

O LISODREN pode ser melhor descrito como agente citotóxico supra-renal, embora possa provocar inibição da supra-renal; aparentemente sem destruição celular. Seu mecanismo bioquímico de ação é desconhecido. Segundo os dados disponíveis sugere-se que a droga modifica o metabolismo periférico de esteroides, assim como suprime diretamente o córtex supra-renal.

A administração de LISODREN altera o metabolismo extra-adrenal do cortisol no homem, levando a uma redução de 17-hidroxicorticosteroides mensuráveis, embora os níveis plasmáticos de corticosteroides não venham a se reduzir. A droga, aparentemente, provoca uma formação maior de 6-beta-hidroxilcortisol.

Dados obtidos de pacientes portadores de carcinoma da supra-renal indicam que cerca de 40% de uma dose oral do LISODREN é absorvida e aproximadamente 10% é recuperada na urina na forma de um metabólito solúvel em água. Uma quantidade variável do metabólito (1% a

17%) é excretada na bile e o restante é aparentemente armazenado nos tecidos.

Após a interrupção do LISODREN, a meia-vida plasmática terminal tem variado de 18 a 159 dias. Na maioria dos pacientes, os níveis sanguíneos tornaram-se indetectáveis após seis a nove semanas. Os dados de autópsia forneceram evidências de que o LISODREN é encontrado na maioria dos tecidos do corpo, entretanto, os tecidos adiposos são o local principal de armazenamento.

O LISODREN é convertido em um metabólito solúvel em água, não sendo encontrada a droga inalterada nem na urina e nem na bile.

## **INDICAÇÕES**

O LISODREN é indicado no tratamento de carcinoma inoperável do córtex supra-renal, seja do tipo funcional ou não funcional.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

O LISODREN não deve ser administrado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia à droga.

## **ADVERTÊNCIAS**

O LISODREN (mitotano) deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de agentes quimioterápicos contra o câncer.

Choque, trauma grave: o LISODREN deve ser interrompido temporariamente de forma imediata, após choque ou trauma grave, uma vez que a supressão supra-renal é a sua ação primária. Devem ser também administrados esteroides exógenos em tais circunstâncias, uma

vez que a glândula supra-renal deprimida poderá não iniciar imediatamente a secreção de esteroides.

Disfunção hepática: o LISODREN deve ser administrado com cuidado a pacientes com outras afecções hepáticas que não sejam por lesões metastáticas do córtex supra-renal, visto que o metabolismo do LISODREN pode sofrer interferência e a droga poderá acumular-se.

Antes de iniciar o tratamento: todo tecido tumoral existente, se possível, deverá ser cirurgicamente removido das massas metastáticas antes de ser instituída a administração de LISODREN. Isto é necessário para minimizar a possibilidade de infarto e hemorragia no tumor devido ao rápido efeito citotóxico da droga.

Desordens do sistema nervoso central: a administração contínua prolongada de altas doses de LISODREN poderá levar a danos cerebrais e comprometimento de função. Avaliações de comportamento e neurológicas devem ser feitas a intervalos regulares quando o tratamento contínuo com LISODREN exceder a dois anos.

Risco de insuficiência adrenal: insuficiência adrenal pode ser desenvolvida em pacientes tratados com LISODREN, e a reposição de esteroide adrenal deve ser considerada nestes pacientes. Uma porcentagem substancial dos pacientes tratados apresenta sinais de insuficiência supra-renal. Por isso, aparentemente é necessário manter sob vigilância e instituir a reposição de esteroides nestes pacientes. Entretanto, alguns investigadores têm recomendado que a terapia de reposição de esteroides seja administrada juntamente com LISODREN. Demonstrou-se que o metabolismo dos esteroides exógenos é modificado e, conseqüentemente, podem ser necessárias doses maiores do que as da terapia normal de reposição.

## **PRECAUÇÕES**

### **Efeitos na habilidade de dirigir veículo e operar máquinas**

Uma vez que a sedação, letargia, vertigem e outros efeitos colaterais do sistema nervoso central podem ocorrer, os pacientes ambulatoriais devem ser advertidos quanto aos atos de dirigir veículos, operar máquinas e a outras atividades perigosas que requeiram estados de alerta mental e físico.

### **Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade**

Os potenciais carcinogênicos e mutagênicos do LISODREN são desconhecidos. Entretanto, o mecanismo de ação deste composto sugere que ele provavelmente tem menor potencial carcinogênico que outras drogas quimioterápicas citotóxicas.

### **Uso na Gravidez**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o LISODREN. É também desconhecido se o LISODREN pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. LISODREN só deve ser dado a mulheres grávidas se estritamente necessário.

### **Uso na Lactação**

Não é conhecido se esta droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite materno e devido ao potencial do mitotano em causar reações adversas em lactentes, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou o uso da droga, levando em consideração a importância da droga para a mãe.

### **Uso Pediátrico**

Segurança e efetividade em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Têm-se relatado que o LISODREN acelera o metabolismo da varfarina pelo mecanismo de indução das enzimas microssômicas hepáticas, o que leva a um aumento das necessidades posológicas da varfarina. Assim sendo, os médicos devem acompanhar de perto os pacientes quanto a uma alteração nas necessidades de dosagem do anticoagulante quando o LISODREN for administrado a pacientes fazendo uso de anticoagulantes cumarínicos. Além disso, LISODREN deve ser administrado com cautela a pacientes recebendo outras drogas susceptíveis à influência da indução das enzimas hepáticas.

### **REAÇÕES ADVERSAS**

Uma porcentagem muito alta de pacientes tratados com LISODREN tem demonstrado pelo menos um tipo de efeito colateral. Os tipos principais de reações adversas consistem no seguinte:

1. Distúrbios gastrintestinais, que consistem de anorexia, náusea ou vômito, e, em alguns casos, diarreia, ocorrem em cerca de 80% dos pacientes.
2. Ocorrem efeitos colaterais no sistema nervoso central em 40% dos pacientes. Estes consistem principalmente em depressão, manifestada por letargia e sonolência (25%) e tontura ou vertigem (15%).
3. Têm-se verificado toxicidade cutânea em cerca de 15% dos casos. As alterações da pele

consistem principalmente de rash cutâneo transitório que aparentemente não estão relacionadas com a dose. Em alguns casos, entretanto, este efeito colateral cedeu enquanto os pacientes eram mantidos com a droga sem alteração da dose.

Os efeitos colaterais pouco frequentes envolvem os olhos (visão turva, diplopia, opacidade do cristalino, retinopatia tóxica); o sistema genitourinário (hematúria, cistite hemorrágica e albuminúria); sistema cardiovascular (hipertensão, hipotensão ortostática e rubor); e alguns efeitos variados, inclusive dor generalizada, hiperpirexia e diminuição de iodo ligado à proteína (PBI).

## **POSOLOGIA**

O esquema recomendado de tratamento é iniciar com 2 a 6 gramas de LISODREN por dia, em doses divididas, 3 ou 4 vezes ao dia. As doses são geralmente aumentadas de forma gradual até 9 g a 10g por dia. Se surgirem efeitos colaterais graves, a dose deverá ser reduzida até que seja atingida a dose máxima tolerada. Se o paciente puder tolerar doses mais elevadas e se for possível uma resposta clínica melhor, a dose deverá ser aumentada até que ocorram reações adversas. A experiência tem demonstrado que a dose máxima tolerada (DMT) varia de 2 a 16 gramas por dia, mas tem sido normalmente de 9 a 10 gramas por dia. As doses mais altas usadas nos estudos feitos até hoje foram de 18 a 19 gramas por dia.

O tratamento deve ser instituído no hospital, até que seja atingido um regime de dosagem estável. O tratamento deve ser continuado enquanto forem observados benefícios clínicos. A manutenção da condição clínica ou a diminuição do crescimento de lesões metastáticas podem ser consideradas como benefícios clínicos, se a sua ocorrência puder ser claramente demonstrada.

Se não forem observados benefícios clínicos após três meses da dose máxima tolerada, o caso geralmente é considerado falha clínica. Entretanto, 10% dos pacientes que demonstraram uma resposta mensurável necessitaram de mais de três meses da DMT. O diagnóstico precoce e a

pronta instituição de tratamento aumentam a probabilidade de uma resposta clínica positiva. A eficácia clínica pode ser demonstrada pela redução dos sinais e sintomas devidos à produção excessiva de esteroides.

Alguns pacientes têm sido tratados de forma intermitente, sendo o tratamento retomado quando do reaparecimento de sintomas graves. Os pacientes frequentemente deixam de responder após o terceiro ou quarto ciclo de tratamento. A experiência acumulada até hoje sugere que a melhor terapia é o tratamento contínuo com a máxima dosagem possível do LISODREN.

Nota: Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e descarte das drogas antineoplásicas. Já foram publicados vários guias sobre este assunto.

Não existe um acordo geral que institua que todos os procedimentos recomendados nos guias sejam necessários ou apropriados.

Para minimizar o risco de exposição dermatológica, sempre utilizar luvas durante a manipulação de **LISODREN**. 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.

Os comprimidos de LISODREN não devem ser esmagados. Deve ser evitada a exposição de pessoas a comprimidos esmagados e/ou quebrados. Se o contato com comprimidos quebrados ocorrer, lave a área exposta imediatamente. Informações adicionais disponíveis nas referências de 1-5.

## **SUPERDOSAGEM**

Não foram estabelecidos os antídotos comprovados no caso de superdosagem com o LISODREN.

## **PACIENTES IDOSOS**

Estudos clínicos para o LISODREN não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se estes respondem diferentemente dos pacientes jovens. Outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças entre as respostas de pacientes idosos e jovens.

Em geral, deve-se ter cuidado ao escolher a dose para um paciente idoso. Usualmente se inicia na dose mínima recomendada, devido à maior frequência, nesta população, de disfunção hepática, renal ou cardíaca, doenças associadas e utilização concomitante de vários medicamentos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. 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.

2. 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](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html)

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

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

5. Memo, Revised Safe Handling Text for All Oncology Products from EHS-W

McGrath/Eileen Hayes. 22 March 2005.

nº do lote, data de fabricação, data de validade: vide cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0180.0119

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



Rev0711