

# **LISODREN<sup>®</sup>**

(mitotano)

moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos  
Ltda.

Comprimido  
500 mg

## I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Lisodren®**

mitotano

### APRESENTAÇÃO

LISODREN é apresentado na concentração de 500 mg por comprimido em frascos com 100 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de LISODREN contém 500 mg de mitotano.

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

## II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

LISODREN é indicado no tratamento de carcinoma inoperável do córtex adrenal<sup>1</sup>, seja do tipo funcional ou não funcional.

CID C74.0 – Neoplasia maligna do córtex adrenal.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Mitotano como agente único em doença avançada

Em 1966, Hutter *et al.* descreveram suas experiências com o uso de mitotano em uma série de casos, incluindo 138 pacientes portadores de carcinoma do córtex adrenal. Avaliaram a dose utilizada, os efeitos colaterais, a regressão tumoral e dos níveis hormonais, a duração da resposta e também a sobrevida. Observaram redução superior a 50% dos níveis de esteroides urinários em 69% dos pacientes. Dos 59 pacientes que apresentavam resposta mensurável, 34% tiveram regressão tumoral objetiva. A média de duração da resposta foi de 7 meses. Houve uma correlação entre doença mensurável e maior sobrevida.

Em 1973, Lubitz *et al.* avaliaram o tratamento com mitotano isolado em 115 pacientes com carcinoma do córtex adrenal inoperável. Os desfechos analisados foram taxa de resposta, duração da resposta, redução da excreção de esteroides, toxicidade e sobrevida. Foi observada redução da excreção de esteroides maior que 30% em 52 de 61 pacientes com tumores secretores. Foi observada ainda regressão tumoral em 54% dos casos, com duração média de 6 meses e a sobrevida mediana de 8,4 meses (21 – 41,3 meses).

Em 1990, Luton *et al.* estudaram 105 casos de carcinoma do córtex adrenal. Foram descritos os tratamentos realizados nesses pacientes e analisadas a sobrevida livre de doença após a cirurgia, sobrevida em 5 anos, taxa de resposta e redução da excreção de esteroides nos pacientes que receberam mitotano. Os tumores eram funcionantes em 79% dos casos. Oitenta pacientes foram submetidos à cirurgia e 59 receberam mitotano. Foi observado controle da secreção hormonal em 75% dos pacientes, mas somente 8 pacientes apresentaram regressão tumoral. A sobrevida livre de doença mediana foi de 12,1 meses (1 – 175 m). A sobrevida mediana foi de 14,5 meses (< 1 –

175 m).

Em 2006, Allolio e Fassnacht revisaram a literatura do carcinoma do córtex adrenal. Foram observadas taxas de resposta entre 13% e 50% nos estudos avaliados. Foi observada relação entre regressão tumoral mensurável e nível sérico de mitotano em 2 estudos, ocorrendo maior atividade antitumoral quando os níveis plasmáticos de mitotano eram superiores a 10 a 14 mg/L.

Em 2001, Baudin *et al.* avaliaram prospectivamente 24 pacientes em uso de mitotano e correlacionaram os níveis plasmáticos da droga com a taxa de resposta. Dos 13 pacientes portadores de doença metastática, 4 apresentaram resposta tumoral (31%). Essas respostas foram observadas entre os 6 pacientes que atingiram níveis plasmáticos terapêuticos (> 14 mg/L), não sendo observada regressão tumoral no grupo em que os níveis permaneceram baixos (6).

Em 1994, Haak *et al.* estudaram 96 pacientes, onde 62 foram tratados com mitotano. Os níveis séricos de mitotano estavam elevados (14 - 50 mg/L) em 30 pacientes e baixos (entre 4 - 13 mg/L) em 32 pacientes. Dos 29 pacientes com doença mensurável, somente 6 apresentaram regressão tumoral. Todos os 6 pacientes respondedores apresentavam níveis plasmáticos de mitotano elevados (> 14 mg/L) durante a manutenção do tratamento, sendo observada também maior sobrevida nesse grupo ( $p < 0,001$ ).

Dessa maneira, observa-se que em pacientes com doença mensurável, a regressão tumoral foi observada entre 34% e 61% dos casos nos estudos iniciais. Os estudos subsequentes apresentaram taxas de resposta ao redor de 10% a 30%. Essa discrepância pode ser explicada, em parte, pelos métodos de imagem mais acurados dos últimos estudos e também porque, nos estudos iniciais, a avaliação da eficácia era influenciada pelo efeito do mitotano na produção de esteroides e nos sintomas clínicos, que podem ocorrer sem a redução tumoral.

### **Mitotano em combinação com quimioterapia**

Em doença avançada, ainda não está definido se o uso da quimioterapia combinada ao mitotano é superior ao uso deste isoladamente.

Um estudo retrospectivo realizado na Universidade do Texas pelo *MD Anderson Cancer Center* avaliou e comparou a eficácia dos esquemas terapêuticos mais usados no tratamento de primeira linha do carcinoma do córtex adrenal avançado. Foram avaliados 57 pacientes submetidos a diferentes regimes quimioterápicos, em relação à sobrevida e o tempo para progressão. Os grupos de pacientes tratados foram divididos em: mitotano (n = 12), cisplatina e etoposídeo (n = 16), mitotano, cisplatina e etoposídeo (n = 11), mitotano combinado a outros citotóxicos (n = 5), cisplatina e etoposídeo combinado a outros citotóxicos (n = 3) e outros citotóxicos (n = 10). Não foi observada diferença na sobrevida entre os pacientes tratados com esses diferentes esquemas ( $p = 0,31$ ), exceto pelo uso isolado do mitotano estar associado a um maior tempo para progressão de doença (6,24 meses; IC 95% 3,58-32,13,  $p < 0,02$ ).

Um estudo prospectivo multicêntrico fase II investigou a combinação de mitotano com quimioterapia baseada em etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina em 72 pacientes portadores carcinoma de córtex de adrenal avançado, não candidatos à cirurgia e com doença mensurável. A taxa de resposta global foi de 48,6% (IC 95%, 37,1 - 60,3%) e cinco pacientes apresentaram resposta completa. O tempo para progressão dos pacientes respondedores foi de 18 meses.

O *National Cancer Institute* avaliou a associação de mitotano com quimioterapia infusional com doxorubicina, etoposídeo e vincristina em 35 pacientes portadores de doença metastática. Foi observada taxa de resposta de 22% com duração média de 12,4 meses. Em outro estudo realizado com 18 pacientes, o tratamento com mitotano, cisplatina e etoposídeo apresentou taxa de resposta de 33%.

Um estudo italiano avaliou a combinação do mitotano com etoposídeo, cisplatina e doxorubicina em 28 pacientes com doença metastática. Foi observada taxa de resposta de 53,5% (IC 95%, 35 - 72%) e tempo para progressão nos pacientes respondedores de 24,4 meses. Foi observada maior toxicidade neurológica e gastrointestinal no tratamento combinado.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

LISODREN pode ser mais bem descrito como agente citotóxico da glândula adrenal, embora possa provocar inibição adrenal, aparentemente sem destruição celular. Seu mecanismo bioquímico de ação é desconhecido. Segundo os dados disponíveis, sugere-se que o fármaco modifica o metabolismo periférico de esteroides, assim como suprime diretamente o córtex adrenal.

A administração de LISODREN altera o metabolismo extra-adrenal do cortisol em humanos, levando a uma redução de 17-hidrocorticosteroides mensuráveis, embora os níveis plasmáticos de corticosteroides não venham a se reduzir. O fármaco, aparentemente, provoca uma formação maior de 6-beta-hidroxilcortisol.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

##### **Absorção**

Dados obtidos de pacientes portadores de carcinoma adrenal indicam que cerca de 40% de uma dose oral de LISODREN é absorvida.

##### **Distribuição**

Os dados de autópsia forneceram evidências de que LISODREN é encontrado na maioria dos tecidos do corpo, entretanto, os tecidos adiposos são o local principal de armazenamento.

##### **Metabolismo e Eliminação**

LISODREN é convertido em um metabólito solúvel em água e o fármaco inalterado não é encontrado nem na urina, nem na bile. Aproximadamente 10% de uma dose oral 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 da administração de LISODREN, a meia-vida plasmática tem variado de 18 a 159 dias (mediana de 53 dias). Na maioria dos pacientes, os níveis sanguíneos tornaram-se indetectáveis após seis a nove semanas.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

LISODREN é contraindicado para uso por indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia ao mitotano ou a qualquer componente de sua formulação.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

**Choque, trauma grave**

LISODREN deve ser interrompido temporariamente de forma imediata, após choque ou trauma grave, uma vez que a supressão adrenal é a sua ação primária. O uso de esteroides exógenos pode ser necessário em tais circunstâncias, uma vez que a glândula adrenal deprimida poderá não iniciar imediatamente a secreção de esteroides.

**Antes de iniciar o tratamento**

Todo tecido maligno 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 do fármaco.

**Monitorização dos níveis plasmáticos**

Os níveis plasmáticos de mitotano devem ser monitorados a fim de se ajustar a dose, especialmente se altas doses iniciais forem consideradas necessárias. Os ajustes de dose podem ser necessários para atingir os níveis terapêuticos desejados, na janela entre 14 e 20 mg/L, e evitar reações adversas específicas (Ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Distúrbios do sistema nervoso central**

A administração de LISODREN poderá levar a danos cerebrais e comprometimento da função cerebral, o que pode ser reversível após a interrupção do uso de LISODREN. Avaliações de comportamento e neurológicas devem ser feitas a intervalos regulares, especialmente quando os níveis plasmáticos de mitotano excederem os 20 mg/L.

**Hipogonadismo**

Foi descrito hipogonadismo em homens, com sintomas como ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil e distúrbios de fertilidade.

**Macrocistos no ovário em mulheres na pré-menopausa**

Macrocistos no ovário foram observados com maior incidência nesta população. Casos isolados de cistos complicados foram reportados (torção anexial e ruptura hemorrágica do cisto). Uma melhora foi observada com a descontinuação do mitotano. Mulheres devem procurar com urgência aconselhamento médico se apresentarem sintomas ginecológicos como sangramento e/ou dor pélvica (Ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).

**Risco de insuficiência adrenal**

LISODREN modifica o metabolismo de esteroides exógenos resultando em uma porcentagem substancial de pacientes tratados com LISODREN apresentando sinais de insuficiência adrenal. Nestes pacientes, a terapia de reposição de esteroides deve ser considerada. Uma vez que LISODREN aumenta a ligação de hormônios a proteínas, os níveis de cortisol e corticotropina (ACTH) livres devem ser monitorados para se determinar a dose ótima de reposição de esteroides. Portanto, uma dose ligeiramente maior do que a terapia de reposição normal poderá ser necessária (Ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Acúmulo de mitotano nos tecidos**

Mitotano pode acumular-se no tecido adiposo, o que pode resultar em prolongamento da meia-vida plasmática. Conseqüentemente, apesar da dose de LISODREN permanecer constante, os níveis plasmáticos de mitotano podem aumentar. Portanto, o monitoramento regular dos níveis plasmáticos de mitotano é necessário, uma vez que a dose de manutenção é estabelecida (por

exemplo, mensalmente). O monitoramento deve continuar após a interrupção do tratamento (por exemplo, a cada dois meses), já que a liberação prolongada de mitotano pode ocorrer. Monitorização rigorosa dos níveis plasmáticos de mitotano é recomendado no tratamento de pacientes com excesso de peso e pacientes com perda de peso recente (por exemplo, a cada duas semanas) (Ver 10. SUPERDOSAGEM).

### **Tempo de sangramento**

Tempo de sangramento prolongado tem sido relatado em pacientes tratados com LISODREN, o que deve ser levado em conta quando uma cirurgia for considerada.

### **Substâncias metabolizadas através do citocromo P450**

O mitotano tem uma meia-vida longa (Ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e é um indutor das enzimas hepáticas do citocromo P-450 (Ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A indução enzimática deve persistir após a interrupção do tratamento com mitotano. Medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P-450 devem ser utilizados com cautela e a dose deve ser ajustada, conforme o caso, quando coadministrados com mitotano e por um período de, aproximadamente, 6 meses após a interrupção do tratamento com mitotano.

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

Uma vez que os 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 física (Ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

### **Pacientes com disfunção hepática**

LISODREN deve ser administrado com cuidado a pacientes com outras afecções hepáticas que não sejam por lesões metastáticas do córtex adrenal, visto que o metabolismo de LISODREN pode sofrer interferência e o fármaco poderá se acumular.

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

Os potenciais efeitos carcinogênicos e mutagênicos de LISODREN são desconhecidos. Entretanto, o mecanismo de ação deste composto sugere que ele provavelmente tem menor potencial carcinogênico que outros medicamentos quimioterápicos citotóxicos.

### **Uso na gravidez**

**Categoria de risco na gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com LISODREN. Dados de exposição ao mitotano em seres humanos são limitados. Resultados anormais de gravidez têm sido relatados em pacientes expostos ao mitotano durante a gravidez. LISODREN só deve ser dado a mulheres grávidas se estritamente necessário.

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes, durante e após a interrupção do tratamento, enquanto os níveis plasmáticos de mitotano forem detectáveis.

### **Uso na lactação**

Mitotano foi detectado no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves em

lactentes, as mães devem ser aconselhadas a interromper a amamentação durante a terapia com LISODREN e após a interrupção do tratamento, enquanto os níveis plasmáticos de mitotano forem detectáveis (Ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

### **Uso pediátrico**

A segurança e a efetividade em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Problemas de tireoide, distúrbios neuropsicológicos e retardo de crescimento foram observados em crianças e adolescentes que fizeram uso de LISODREN. Além disso, efeitos semelhantes ao do estrogênio (como ginecomastia em meninos e desenvolvimento da mama e/ou sangramento vaginal em meninas) foram observados.

### **Uso geriátrico**

Estudos clínicos com 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 nas respostas entre pacientes idosos e jovens.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Substâncias metabolizadas pelo citocromo P450**

Tem sido demonstrado que LISODREN possui um efeito indutor sobre as enzimas do citocromo P450, incluindo a CYP3A4. (Ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). LISODREN deve ser administrado com precaução em pacientes que estão em tratamento com medicamentos que são metabolizados por esta via, como sunitinibe, etoposídeo e midazolam.

Têm-se relatado que 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 LISODREN for administrado a pacientes fazendo uso de anticoagulantes cumarínicos.

### **Outras interações**

#### **Refeições com alto teor de gordura**

Os dados farmacocinéticos obtidos a partir de várias formulações de LISODREN sugerem que a administração de LISODREN com refeições gordurosas aumenta a absorção de mitotano.

### **Proteínas ligadas a hormônios**

Tem sido demonstrado que mitotano aumenta os níveis plasmáticos de proteínas ligadas a hormônios (por exemplo, globulina ligada ao hormônio sexual [SHBG] e globulina ligada aos corticosteroides [CBG]), o que deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados das análises hormonais. A ação de mitotano de aumento de proteínas ligadas a hormônios pode resultar em ginecomastia.

### **Medicamentos com atividade no sistema nervoso central**

Uma vez que a toxicidade no sistema nervoso central tem sido associada com o uso de LISODREN, um efeito aditivo pode ocorrer com a administração concomitante de

medicamentos que tenham ação no sistema nervoso central. (Ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS)

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: 36 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.**

Os comprimidos de LISODREN são brancos, redondos, biconvexos, bissectados em um dos lados e impressos no lado oposto com os caracteres “BL” sobre os caracteres “LI”.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

LISODREN deve ser administrado por via oral.

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

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 a 10 gramas por dia. Se surgirem efeitos colaterais graves, a dose deverá ser reduzida até que seja atingida uma dose máxima tolerada. Se o paciente puder tolerar doses mais elevadas e se for possível uma resposta clínica melhor, a dose deverá ser aumentada, dentro do intervalo terapêutico, (ver abaixo) até toxicidade inaceitável. A experiência tem demonstrado que a dose máxima tolerada 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.

### **Ajuste da dose, monitoramento e interrupção**

A dose deve ser ajustada para ser atingida a janela terapêutica (concentrações plasmáticas de mitotano entre 14 e 20 mg/L), o que garante eficácia ótima de LISODREN com segurança aceitável. Toxicidade neurológica grave tem sido relatada com concentrações de mitotano acima de 20 mg/L e, por conseguinte, esse limite não deve ser excedido. As concentrações plasmáticas de mitotano devem ser medidas em intervalos regulares (por exemplo, após cada ajuste da dose), até que o intervalo de concentração-alvo seja atingido, normalmente dentro de 3 a 5 meses. Por causa do acúmulo tecidual (Ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), os níveis plasmáticos de mitotano devem ser monitorados regularmente (por exemplo, mensalmente) quando a dose de manutenção for atingida.

Se ocorrer toxicidade na vigência de níveis plasmáticos de mitotano acima de 20 mg/L, o tratamento deve ser suspenso e reiniciado quando os níveis plasmáticos estiverem dentro do intervalo terapêutico. Se ocorrer toxicidade inaceitável na vigência de níveis plasmáticos de

mitotano dentro da janela terapêutica, a dose deve ser reduzida até que uma dose máxima tolerada seja atingida. Os ajustes de dose não produzem mudanças imediatas nos níveis plasmáticos de mitotano. Devido à meia-vida prolongada, concentrações séricas significativas podem persistir. Assim, a monitorização regular (por exemplo, de dois em dois meses) dos níveis plasmáticos de mitotano é necessária após a interrupção do tratamento.

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 dose máxima tolerada. 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 de LISODREN.

### **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. A posologia de LISODREN para pacientes pediátricos não foi devidamente caracterizada.

Devem ser considerados os procedimentos de manipulação e descarte adequados de medicamentos antineoplásicos, conforme guias publicados 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 impermeáveis para manipular frascos contendo LISODREN. Isto inclui todas as atividades de manuseio em clínicas, farmácias, estoques e em situação de cuidado domiciliar, 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 esmagados e/ou quebrados ocorrer, lave a área exposta imediatamente.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência, utilizando as seguintes categorias de frequência: 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 desconhecido (não

pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Esta tabela foi elaborada de acordo com as recomendações dos Grupos de Trabalho CIOMS III e V e guias da Comissão Europeia sobre Resumo das Características do Medicamento.

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Termo MedDRA</b>
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	desconhecida <sup>a</sup>	leucopenia
Distúrbios do sistema imune	desconhecida <sup>a</sup>	reações de hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos	desconhecida <sup>a</sup>	retardo do crescimento, hipotireoidismo, distúrbio da tireoide, hipogonadismo (em homens)
Distúrbios psiquiátricos	muito comum	depressão
	desconhecida <sup>a</sup>	estado confusional
Distúrbios do sistema nervoso	muito comum	letargia, sonolência, tontura, vertigem
	desconhecida <sup>a</sup>	distúrbios neuropsicológicos, disartria, dor de cabeça, ataxia, deficiência mental
Distúrbios oculares	comum	visão turva, diplopia, opacidade do cristalino, retinopatia tóxica
	desconhecida <sup>a</sup>	maculopatia
Distúrbios Vasculares	comum	hipertensão, hipotensão ortostática e rubor
Distúrbios gastrintestinais	muito comum	anorexia, náusea ou vômito, diarreia
Distúrbios hepatobiliares	desconhecida <sup>a</sup>	hepatite, aumento das enzimas hepáticas
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	muito comum	<i>rash</i> cutâneo
	desconhecida <sup>a</sup>	prurido
Distúrbios renais e urinários	comum	hematúria, cistite hemorrágica e albuminúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	desconhecida <sup>a</sup>	ginecomastia, macrocistos no ovário
Distúrbios gerais e condições no local de administração	comum	dor generalizada, hiperpirexia, diminuição de iodo ligado à proteína (PBI)
	desconhecida <sup>a</sup>	astenia
Investigações	desconhecida <sup>a</sup>	tempo de sangramento prolongado, aumento de fosfatase alcalina no sangue, aumento da gama-glutamil transferase, ácido úrico sanguíneo diminuído, colesterol sanguíneo aumentado, aumento da trigliceridemia, diminuição da androstenediona sanguínea (em mulheres),

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Termo MedDRA
		diminuição da testosterona sanguínea (em mulheres), aumento de globulina ligadora de hormônio sexual, diminuição de testosterona sanguínea livre (em homens).

<sup>a</sup>Reações adversas identificadas durante a utilização pós-aprovação de LISODREN. Como os relatos são voluntários e de uma população de tamanho desconhecido, uma estimativa da frequência não pôde ser feita.

**Atenção: este produto é um medicamento novo no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A superdosagem de LISODREN pode levar à depressão grave do sistema nervoso central, especialmente se os níveis plasmáticos de mitotano estiverem acima de 20 mg/L (Ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nenhum antídoto comprovado foi estabelecido para a superdosagem de LISODREN. O paciente deve ser acompanhado de perto. Dada a longa meia-vida (Ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e a natureza lipofílica de mitotano, pode demorar semanas para voltar ao normal. Outros efeitos devem ser tratados sintomaticamente. Devido à sua natureza lipofílica, é improvável que mitotano seja dialisável.

Recomenda-se que a frequência de monitorização dos níveis plasmáticos de mitotano seja aumentada (por exemplo, a cada duas semanas) em pacientes com risco de superdosagem (por exemplo, pacientes com insuficiência hepática, pacientes obesos, ou pacientes com perda de peso recente) (Ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutter AM, Jr., Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med.* 1966 Oct;41(4):581-92.
2. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA.* 1973 Mar 5;223(10):1109-12.
3. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 26;322(17):1195-201.
4. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2027-37.
5. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2001 Sep 15;92(6):1385-92.
6. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer.* 1994 May;69(5):947-51.

7. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4619-29.
8. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology*. 1997 Nov-Dec;54(6):490-6.
9. Fareau GG, Lopez A, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anticancer Drugs*. 2008 Jul;19(6):637-44.
10. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):657-66.
11. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer*. 2002 May 1;94(9):2333-43.
12. Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, Wion-Barbot N, Emy P, Bonnay M, et al. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer*. 1998 Aug;78(4):546-9.
13. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer*. 1998 Nov 15;83(10):2194-200.
14. 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.
15. 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)
16. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.
17. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (2nd ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
18. Memo, Revised Safe Handling Text for All Oncology Products from EHS-W McGrath/Eileen Hayes. 22 March 2005.

### III. DIZERES LEGAIS

Reg. MS – 1.6425.0003

Responsável Técnico:  
Flávio Caetano Ferreira  
CRF-SP nº 56.589

Fabricado por:  
**Corden Pharma Latina S.p.A.**  
Via del Murillo, Km 2800 Sermoneta – Latina – Itália

Importado por:

**moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.**

Av. Ibirapuera, 2332, Torre 1, 13º andar - Indianópolis

CEP 04028-002 - São Paulo/SP

CNPJ 07.591.326/0001-80



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



## Histórico de Alteração da Bula

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/03/2023	Versão vigente	10451 - Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula - Publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções	VP/VPS	500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100
22/12/2022	Versão vigente	10451 - Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula - Publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100
27/04/2021	1606941/21-2	10451 - Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula - Publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Interações medicamentosas Reações adversas	VP/VPS	500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100
15/04/2021	1440532/21-6	10451 - Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações adversas	VPS	500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100
12/11/2019	3120208/19-0	10451 - Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/09/2018	0944810/18-1	11200 - Medicamento Novo - Solicitação de transferência de titularidade de registro (operação comercial)	21/01/2019	Dizeres legais: atualização de dados do novo titular do registro	VP/VPS	500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100