



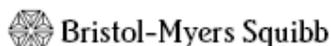
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

LISODREN (mitotano)

Comprimidos

500mg



**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.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O LISODREN é indicado no tratamento de carcinoma (tumor maligno) do córtex da glândula adrenal, quando não há possibilidade de operação, seja o tumor do tipo funcional ou não funcional.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O LISODREN é um medicamento citotóxico para a adrenal (tóxico para as células da adrenal), embora possa provocar inibição da adrenal sem destruição aparente das suas células. Seu modo de ação é desconhecido. Segundo os dados disponíveis, sugere-se que este medicamento modifique o metabolismo de esteroides (substâncias produzidas pela adrenal), e impede o funcionamento do córtex da glândula adrenal.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O LISODREN não deve ser utilizado por indivíduos que já tenham apresentado hipersensibilidade (alergia) ao mitotano ou outros componentes da fórmula deste medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O LISODREN (mitotano) deve ser utilizado com a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de medicamentos quimioterápicos contra o câncer.

Choque, trauma grave: o LISODREN deve ser interrompido temporariamente de forma imediata após choque (situação clínica grave e de risco à vida, como infecção muito grave) ou trauma grave (como acidentes ou ferimentos graves), uma vez que o medicamento impede o

funcionamento adequado da glândula adrenal. Neste caso, pode-se repor artificialmente os hormônios que o córtex da adrenal produz, uma vez que a glândula adrenal deprimida poderá não iniciar imediatamente a liberação hormonal.

Antes de iniciar o tratamento: todo tumor existente, se possível, deverá ser cirurgicamente removido 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 medicamento.

Disfunção hepática (do fígado): o LISODREN deve ser administrado com cuidado a pacientes com outras doenças no fígado que não sejam por lesões metastáticas (implantes do tumor em diversos órgãos) do tumor da adrenal, visto que o metabolismo do LISODREN pode sofrer interferência e o medicamento poderá acumular-se, ficando em maior quantidade no organismo.

Monitoramento dos níveis plasmáticos: os níveis plasmáticos de mitotano (quantidade de mitotano no sangue) devem ser monitorados a fim de ajustar a dose, especialmente se altas doses iniciais forem consideradas necessárias. Os ajustes de dose podem ser necessários para atingir os níveis terapêuticos desejados, que são entre 14 e 20 mg/L (faixa plasmática aceitável na qual os resultados terapêuticos são positivos) e evitar reações adversas específicas.

Distúrbios do sistema nervoso central: o uso de LISODREN poderá levar a problemas cerebrais e comprometimento de função, 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 (quantidade de mitotano no sangue) excederem os 20 mg/L.

Macroscistos no ovário em mulheres na pré-menopausa: macroscistos no ovário foram observados com maior incidência em mulheres na pré-menopausa. Casos isolados de cistos complicados foram reportados. 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.

Risco de insuficiência adrenal: LISODREN modifica o metabolismo de esteroides exógenos (hormônios que têm origem fora do nosso organismo) resultando em uma porcentagem significativa de pacientes tratados com LISODREN que apresentam sinais de insuficiência adrenal (redução da atividade da glândula adrenal). Nestes pacientes, a terapia de reposição de esteroides deve ser considerada, sob acompanhamento médico. Já que LISODREN aumenta a ligação de hormônios a proteínas, os níveis de cortisol e corticotropina (ACTH) livres (certos tipos de hormônios) 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.

Acúmulo de mitotano nos tecidos: Mitotano pode acumular-se no tecido adiposo (tecido especializado no armazenamento de gordura), o que pode resultar em prolongamento da meia-vida plasmática (intervalo de tempo no qual a concentração de mitotano no sangue se reduz a metade). Consequentemente, apesar da dose de LISODREN permanecer constante, os níveis de mitotano no sangue podem aumentar. Portanto, o monitoramento regular dos níveis de mitotano no sangue é necessário após a dose de manutenção ter sido 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. Monitoramento rigoroso 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).

Tempo de sangramento: um tempo de sangramento prolongado (uma situação que pode aumentar o risco de hemorragias) 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 P-450: O mitotano tem uma meia-vida longa (intervalo de tempo no qual a concentração de mitotano no sangue se reduz a metade) e é um indutor das enzimas hepáticas do citocromo P-450 (enzimas presentes no fígado envolvidas na metabolização de vários compostos de origem endógena e exógena) 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 co-administrados com mitotano e por um período de aproximadamente 6 meses após a interrupção do tratamento com mitotano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: LISODREN pode causar efeitos sobre o sistema nervoso central (cérebro), prejudicando o estado de alerta mental e físico.

- Uso na Gravidez e na Amamentação:

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

LISODREN só deve ser utilizado por 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.

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.

- Uso em 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.

- Uso em Crianças:

A segurança e a efetividade do tratamento com LISODREN em crianças não foram estabelecidas. Danos neuropsicológicos têm sido relatados em crianças e adolescentes que fizeram uso de LISODREN.

Interação com outros medicamentos

O uso concomitante de LISODREN e anticoagulantes cumarínicos (p. ex. varfarina), deve ser acompanhado de perto pelo médico, pois a alteração da dose do anticoagulante pode ser necessária.

O uso de LISODREN por pacientes que estejam recebendo outras drogas susceptíveis à influência da indução das enzimas hepáticas deve ser acompanhado pelo médico.

Outras interações

Refeições com alto teor de gordura: 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 corticosteróides [CBG]), o que deve ser levado em conta na interpretação dos resultados das análises hormonais. A indução de mitotano no 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.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

LISODREN deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

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, vincados 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser usado 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 g a 10 g por dia. Se surgirem efeitos colaterais graves, a dose deverá ser reduzida até que seja atingida a dose máxima tolerada. Caso seja possível tolerar doses mais elevadas e se neste caso houver uma resposta clínica melhor, a dose deverá ser aumentada, dentro do intervalo terapêutico, (ver abaixo) até toxicidade inaceitável.

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 já utilizadas em estudos clínicos 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 (faixa plasmática aceitável na qual os resultados terapêuticos são positivos - 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 (quantidade de mitotano no sangue) 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, os níveis plasmáticos de mitotano devem ser monitorados regularmente (por exemplo, mensalmente) uma vez que a dose de manutenção for atingida.

Se ocorrerem efeitos tóxicos na vigência de níveis plasmáticos de mitotano (quantidade de mitotano no sangue) acima de 20 mg/L, o tratamento deve ser suspenso e reiniciado quando os níveis plasmáticos estiverem dentro do intervalo terapêutico. Se ocorrerem efeitos tóxicos inaceitáveis na vigência de níveis plasmáticos de mitotano dentro da janela terapêutica (faixa plasmática aceitável na qual os resultados terapêuticos são positivos), 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 (no sangue) 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 realizado no hospital até que seja atingida uma 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 (tumores) podem ser consideradas como benefícios clínicos caso estes possam ser comprovados.

A rápida descoberta da doença e o início rápido ao tratamento aumentam as chances de resposta positiva ao tratamento. A eficácia do tratamento pode ser demonstrada pela redução dos sinais e sintomas causados pela produção excessiva de esteroides pelo tumor.

Em alguns casos, pacientes foram tratados de forma intermitente (com interrupções no tratamento) e ao reaparecerem os sintomas graves o tratamento foi retomado. É comum não acontecer resposta ao tratamento após seu terceiro ou quarto ciclo. De acordo com a experiência nesta área, sugere-se que o melhor tratamento é o contínuo, com a máxima dosagem possível do LISODREN.

Idosos:

Em geral, deve-se ter cuidado ao escolher a dose para um paciente idoso. Usualmente deve-se iniciar o tratamento com a menor dose recomendada, devido a maior ocorrência de disfunção hepática, renal ou cardíaca (problemas no fígado, rins ou coração), doenças associadas e uso de vários medicamentos em conjunto nestes pacientes.

Pacientes pediátricos:

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

Manipulação e descarte:

Devem ser considerados os procedimentos adequados relacionados ao manuseio e descarte de medicamentos antineoplásicos como LISODREN.

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

Para diminuir o risco de exposição da pele é recomendável sempre utilizar luvas impermeáveis para manusear frascos contendo LISODREN. Isto inclui todas as atividades de manuseio em clínicas, farmácias, estoques e em situações de cuidados domiciliares, incluindo a abertura da embalagem e inspeção, transporte e preparação da dose e administração.

Deve-se evitar entrar em contato com comprimidos esmagados e/ou quebrados. Se o contato com comprimidos quebrados ocorrer, deve-se lavar toda a região imediatamente.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento precisa ser usado em uma programação regular. Se você esquecer uma dose, fale com o seu médico, com o seu cuidador de saúde domiciliar, ou com a clínica onde você recebe seu tratamento, para obter as instruções.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas são classificadas utilizando as seguintes categorias de frequência:

Reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$): depressão; letargia (estado de sono profundo); sonolência; tontura ou vertigem (tontura); anorexia (perda de apetite); náusea (vontade de vomitar); vômito; diarreia; rash cutâneo (lesões avermelhadas na pele).

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$): visão turva; diplopia (visão de duas imagens em um único objeto); opacidade do cristalino; retinopatia tóxica (lesões na retina); hipertensão (pressão alta); hipotensão ortostática (diminuição da pressão ao passar da posição deitada para sentada ou de pé); rubor (vermelhidão); hematúria (presença de sangue na urina); cistite hemorrágica (inflamação da bexiga com presença de sangue na urina); albuminúria (presença de albumina na urina); dor generalizada; hiperpirexia (febre acima de 40 graus) e diminuição de iodo ligado à proteína (PBI).

Reações adversas de frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue); retardo do crescimento; hipotireoidismo (deficiência dos hormônios produzidos pela glândula tireóide); distúrbio da tireóide; estado confusional (desorientação); distúrbios neuropsicológicos; disartria (incapacidade de articular as palavras de maneira correta); dor de cabeça; ataxia (falta de coordenação dos movimentos musculares); deficiência mental; maculopatia (agravamento da rinopatia, uma doença que afeta a retina); hepatite; aumento das enzimas hepáticas; ginecomastia (aumento do tecido mamário em homens); macrocistos no ovário; astenia (perda ou diminuição da força física); 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 de hormônios sanguíneos em mulheres (androstenediona e testosterona), aumento de globulina ligadora de hormônio sexual, diminuição de hormônio sanguíneo em homens (testosterona).

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A superdosagem (dose excessiva) de LISODREN pode levar à depressão grave do sistema nervoso central, especialmente se os níveis plasmáticos de mitotano (quantidade de mitotano no sangue) estiverem acima de 20 mg/L. Nenhum antídoto comprovado foi estabelecido para a superdosagem de LISODREN. O paciente deve ser acompanhado de perto. Dada a longa meia-vida (intervalo de tempo no qual a concentração de mitotano no sangue se reduz a metade) 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).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

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 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 08/09/2016.



Rev0916

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
LISODREN

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
04/04/13	0256042139	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	COMPRIMIDOS 500MG
11/12/13	1041000137	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	COMPRIMIDOS 500MG
01/07/15	0578597159	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	3/19/2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	4/6/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	COMPRIMIDOS 500MG
08/09/16	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	COMPRIMIDOS 500MG