

# Destilbenol®

## dietilestilbestrol



### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

COMPRIMIDOS REVESTIDOS: Dietilestilbestrol 1 mg - Caixa com 50 comprimidos

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Dietilestilbestrol ..... 1mg  
Excipiente\* q.s.p. .... 1 comprimido

\*Excipientes: Lactose, Celulose microcristalina, Estearato de magnésio, Polietilenglicol, Dióxido de titânio, Fosfato tricálcico, Talco, Croscarmellose sódica, Corante azul FDC (comp. 1 mg).

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** DESTILBENOL® é um hormônio sintético usado no tratamento de carcinomas metastáticos da mama e da próstata em pacientes adequadamente selecionados.

**Cuidados de armazenamento:** Os comprimidos revestidos de DESTILBENOL® devem ser mantidos à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, ao abrigo da luz e da umidade.

A solução estéril para injeção deve ser mantida à temperatura ambiente, e ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.

**Prazo de validade:** Não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade é de 24 meses. Verifique a validade impressa na embalagem.

**Gravidez e lactação:** DESTILBENOL® não deve ser usado para tratar doenças em mulheres, e é absolutamente contra-indicado em grávidas ou em mulheres que amamentam. Este medicamento pode causar anomalias ao feto.

**Cuidados de administração:** Siga rigorosamente a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

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

**Reações Adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Em alguns casos podem ocorrer alterações no fluxo menstrual ou sangramento vaginal, sensibilidade das mamas, náuseas, vômitos, câibras abdominais, alterações na pele, dor de cabeça, inchaço. Tanto após as injeções quanto à administração dos comprimidos, pode ocorrer uma sensação transitória de ardor, prurido ou dor na região perineal. Estas reações, em geral, desaparecem rapidamente.

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início ou durante o tratamento. Não se auto-medique e siga rigorosamente as instruções de seu médico.

**Contra-indicações e precauções:** Não pode ser usado durante a gravidez e a lactação. Ao iniciar o tratamento informe seu médico sobre as doenças que já teve ou que está sofrendo, principalmente se apresenta problemas de fígado, insuficiência cardíaca ou distúrbios circulatórios. Informe também sobre reações alérgicas, principalmente quando relacionadas a medicamentos.

Durante o tratamento, visite regularmente seu médico e realize os exames complementares solicitados. Periodicamente você deverá fazer exames de sangue, de urina e determinações das funções hepáticas, bem como outros exames, quando necessário.

**Riscos da auto-medicação:** DESTILBENOL® só deve ser utilizado sob exclusiva prescrição e acompanhamento médico.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### Características

O DESTILBENOL® contém Dietilestilbestrol (DES), que é uma substância estrogênica cristalina sintética, capaz de produzir todas as respostas farmacológicas e terapêuticas atribuíveis aos estrógenos naturais. Quimicamente, o Dietilestilbestrol é o  $\alpha, \alpha'$  - dietil - 4,4' - estilbenediol. DESTILBENOL® é um antineoplásico, agonista estrógeno não-esteróide, que inibe a secreção hipofisária do hormônio luteinizante e, por ação direta no testículo, diminui a concentração plasmática da testosterona. A ação citotóxica pode ser direta nas células tumorais que podem ou não serem mediadas por receptores hormonais ou, devido a altas concentrações do antineoplásico, exercer efeitos nos cromossomos ou na mitose celular.

Proteínas receptoras putativas para estrógenos foram detectadas em tecidos que respondem ao estrógeno. Os estrógenos ligam-se primeiro a uma proteína receptora citoplasmática. Após a modificação, o complexo estrógeno-proteína é translocado para o núcleo, onde ocorre ligação mais íntima do complexo que contém estrógeno. Como resultado dessa ligação, ocorrem alterações metabólicas características.

No homem, os tecidos que se encontram na dependência das condições determinadas pelos hormônios androgênicos, tais como metástases do carcinoma prostático, o estrógeno compete pela ligação ao sítio apropriado aos receptores androgênicos diminuindo assim, a proliferação do tumor dependente do andrógeno. Um resultado do tratamento com estrógenos é que as metástases ósseas também apresentam melhora.

#### Farmacocinética

O difosfato de Dietilestilbestrol é rapidamente hidrolisado em Dietilestilbestrol pela atividade de fosfatase no sangue e tecidos. Quando o difosfato de Dietilestilbestrol (92 mg/kg de peso corpóreo) foi injetado intravenosamente em coelhos durante um período de 2 a 3 minutos, o dietilestilbestrol livre apareceu na corrente sanguínea dentro de 5 minutos após o término da injeção e, em 15 minutos, havia alcançado uma concentração 16,3  $\mu\text{g/ml}$  de plasma. Seguiu-se um rápido declínio na concentração, sendo que apenas 1,2  $\mu\text{g/ml}$  permaneceu após 2 horas. Por esta razão, espera-se que a alta concentração de fosfatase ácido-sérea em pacientes com carcinoma prostático hidrolisará o difosfato de Dietilestilbestrol para Dietilestilbestrol ativo livre.

#### Metabolismo e Eliminação

O Dietilestilbestrol é metabolizado no corpo da mesma maneira que os hormônios endógenos. A inativação de estrógeno é realizada principalmente no fígado. Certa proporção de estrógeno que permanece é excretada na bile, apenas para ser reabsorvida no intestino. Durante esta circulação entero-hepática, ocorre a degradação do estrógeno através da sua conversão em produtos menos ativos, pela oxidação em substâncias não-estrogênicas e conjugação com os ácidos sulfúrico e glicurônico. Estes conjugados solúveis em água são ácidos fortes e assim, são totalmente ionizados nos fluidos corporais. Por esta razão, a penetração nas células é limitada, e a excreção pelos rins é favorecida, devido à pequena possibilidade de reabsorção tubular.

#### INDICAÇÕES

O DESTILBENOL® (Dietilestilbestrol) é indicado para o tratamento de:

- Carcinoma mamário metastático em mulheres pós-menopáusicas e em homens adequadamente selecionados.

- Carcinoma metastático da próstata - Câncer da próstata hormônio-dependente.

O DESTILBENOL® sob a forma de difosfato de dietilestilbestrol é indicado somente para o tratamento do carcinoma metastático da próstata.

O dietilestilbestrol não deve ser usado para qualquer propósito durante a gravidez.

Se usado, pode causar severo perigo para o feto.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

Os estrógenos não devem ser utilizados em mulheres ou homens em quaisquer das seguintes condições:

- Câncer de mama, suspeito ou confirmado, exceto em pacientes adequadamente selecionados e tratados devido a doenças metastáticas.

- Em pacientes com neoplasia diagnosticada ou suspeita de ser estrógeno dependente.

- Gravidez efetiva ou da qual se suspeite (ver "Advertências").

- Hemorragia vaginal normal ou não diagnosticada. Tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos. Histórico de tromboflebite, trombose ou doenças tromboembólicas, associadas a uso anterior de estrógeno (exceto quando usado em tratamento de malignidade da mama ou da próstata).

- Afeções hepáticas severas ou recentes. Insuficiência cardíaca. Disfunção renal.

- O Dietilestilbestrol não está indicado no tratamento de nenhuma doença na criança.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

##### Gerais

1. É preciso fazer um completo histórico médico e familiar do paciente, antes do início da administração da terapia com estrógenos como o DESTILBENOL®. No pré-tratamento e exames físicos periódicos é preciso verificar a pressão arterial, mamas, abdômen e órgãos pélvicos, além de ser necessário o Papanicolaou. Como regra geral, o estrógeno não deve ser prescrito por mais de 1 ano sem outro exame físico.

2. Retenção de fluidos: os estrógenos podem causar certo grau de retenção de fluido, e portanto as condições que poderiam ser influenciadas por esta retenção, tais como asma, epilepsia, enxaqueca e distúrbios cardíaco ou renal, requerem observação cuidadosa.

3. Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis de excessiva estimulação estrogênica, como sangramento uterino anormal ou excessivo, mastodínia, ginecomastia, etc.

4. Os pacientes com história de depressão deve ser cuidadosamente observados.

5. Os leiomiomas uterinos preexistentes podem aumentar de tamanho com o uso de estrógenos.

6. O patologista deve ser avisado sobre o tipo de estrógeno a que o paciente está sendo submetido.

7. Se houver ocorrência de icterícia em qualquer paciente que esteja recebendo estrógeno, a medicação deve ser descontinuada, enquanto se investiga a causa.

8. Os estrógenos podem ser insuficientemente metabolizados em pacientes com disfunção hepática, e devem ser administrados com cuidado em tais casos.

9. Os estrógenos influenciam o metabolismo do cálcio e do fósforo, e devem ser usados com cautela em pacientes com doenças associadas à alterações do metabolismo do cálcio e doenças ósseas ou naqueles com insuficiência renal.

##### Gravidez e Amamentação

Não utilizar este produto na gravidez ou durante a amamentação.

##### Pediatria

Devido aos efeitos de estrógenos sobre o fechamento epifisário, eles devem ser usados cautelosamente em pacientes nos quais o crescimento ósseo não esteja completo.

##### ADVERTÊNCIAS

1. Indução de Neoplasmas Malignos: Em algumas espécies de animais, a administração contínua, a longo prazo, de estrógenos naturais ou sintéticos aumenta a frequência de carcinomas da mama, cérvix, vagina, rins e fígado. Há novos relatos de que o uso prolongado de estrógeno pode aumentar o risco de carcinoma do endométrio em mulheres pós-menopáusicas.

No momento, não há evidência estatística de que a administração de estrógenos a mulheres em fase pós-menopáusicas aumenta o risco de câncer da mama. Esta possibilidade, entretanto, foi levantada por um recente acompanhamento a longo prazo de um caso de prática médica. Por causa de dados obtidos em animais, são necessários cuidados na prescrição de estrógenos para mulheres com história familiar de câncer da mama ou para aquelas que apresentam nódulos de mama, displasia mamária ou mamogramas anormais.

2. Doença da Vesícula Biliar: Um estudo recente descreveu um aumento de 2 a 3 vezes no risco de ocorrência de doença da vesícula biliar em mulheres tratadas com estrógeno na pós-menopausa.

3. Efeitos Semelhantes Aqueles Causados pelos Contraceptivos Orais de Estrógeno-Progesterona: Há vários efeitos adversos sérios associados ao uso de contraceptivos orais; entretanto, a maioria desses efeitos adversos ainda não foi documentada como consequência do tratamento pós-menopáusicos com estrógeno. Isto pode refletir as doses comparativamente baixas de estrogênio utilizadas em mulheres em fase pós-menopáusicas. Espera-se que essas reações adversas ocorram, com maior probabilidade, após a administração de doses mais altas de estrógeno, usadas para tratamento de câncer prostático ou da mama. De fato, foi demonstrado que há um aumento no risco de trombose com a administração de estrógenos para câncer prostático em homens e para ingurgitamento mamário pós-parto.

a. Doença tromboembólica: está bem estabelecido, que na mulher, sob o uso de contraceptivos, ocorre um aumento no risco de várias doenças tromboembólicas e tromboes vasculares, tais como: tromboflebitis, embolia pulmonar, derrame e infarto do miocárdio. Casos de trombose retiniana, trombose mesentérica e neurite ótica foram relatados em pacientes que utilizavam contraceptivos. Há evidência de que o risco de várias reações adversas esteja relacionado à dose da droga. Um aumento de risco de complicações tromboembólicas pós-cirúrgicas também foi relatado em pacientes que utilizavam anticoncepcionais orais. Se for viável, o tratamento com estrogênio deve ser descontinuado pelo menos 4 semanas antes de cirurgias que estejam relacionadas a um aumento no risco de tromboembolia ou que requeiram longo período de imobilização.

Os estrogênios não devem ser usados em pessoas com tromboflebite ativa ou distúrbios tromboembólicos, assim como não devem ser usados (exceto no tratamento de doenças malignas) em pessoas com história de tais distúrbios associados a tratamento com estrogênio. Os estrogênios devem ser administrados com cuidado a pacientes com doença vascular cerebral ou arteriopatia coronariana, e apenas quando este tratamento seja claramente necessário.

b. Adenoma hepático: Os adenomas hepáticos benignos parecem estar associados ao uso de contraceptivos orais. Embora esses adenomas sejam benignos e raros, podem apresentar ruptura e causar morte por hemorragia intra-abdominal. Tais lesões não foram ainda descritas em associação à administração de outras preparações de estrogênio ou progestágeno, mas devem ser consideradas, quando há ocorrência de dor e sensibilidade abdominal, massa abdominal ou choque hipovolêmico em pessoas que estejam em terapia com estrogênio. Foi relatado, também, carcinoma hepatocelular em mulheres sob tratamento com contraceptivos. A relação entre a malignidade da doença e o uso de estrogênio é desconhecida até o momento.

c. Hipertensão: A elevação da pressão arterial não é incomum em mulheres que usam contraceptivos orais; na maioria dos casos, a pressão arterial retorna ao normal com a descontinuação da droga. Há, no momento, um relato de que isto pode ocorrer com o uso de estrogênio na menopausa, e a pressão arterial deve ser controlada durante o tratamento com estrogênio, especialmente em altas doses.

d. Tolerância à Glicose: A diminuição da tolerância à glicose tem sido observada em uma porcentagem significativa de pacientes tratadas com contraceptivos orais contendo estrogênio. Por esta razão, pacientes diabéticos devem ser cuidadosamente controlados enquanto estiverem recebendo estrogênio.

4. Hipercalemia: A administração de estrogênios pode levar a severa hipercalemia em pacientes com câncer da mama e metástases ósseas. Se isto ocorrer, a droga deve ser suspensa, e devem ser tomadas medidas adequadas para a redução do nível de cálcio sérico.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de rifampicina, barbitúricos, certos anticonvulsivantes (como hidantoínas), compromete, pela indução enzimática e aceleração da degradação hepática, a eficácia do tratamento. O uso concomitante de bromocriptina aumenta a amenorréia; com ciclosporina há um aumento de sua concentração plasmática e, maior risco de hepató e nefrotoxicidade. Com corticosteróides e glicocorticóides pode ocorrer aumento dos efeitos tóxicos dessas drogas devido ao aumento da sua meia-vida de eliminação. Os medicamentos hepatotóxicos, como o Dantrolene, podem aumentar o risco de hepatotoxicidade.

A solução injetável não deve ser misturada com soluções para infusão contendo sais de cálcio ou magnésio.

#### REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

DESTILBENOL® pode induzir o aumento do risco de neoplasias, doenças biliares e doenças tromboembólicas. Seus efeitos adversos são semelhantes aos dos contraceptivos orais.

##### 1. Sistema Geniturinário:

- Sangramento vaginal repentino, alteração no fluxo menstrual. Dismenorréia, síndrome pré-menstrual, amenorréia durante e após o tratamento. Aumento no tamanho de fibromioma uterino.

- Candidíase vaginal.

- Alteração no grau de eversão cervical do colo do útero.

- Síndrome semelhante à da cistite.

- Mamas: Sensibilidade, ginecomastia, secreção.

##### 3. Gastrointestinais:

- Náusea, vômito, câibras abdominais, distensão intestinal por gases. Icterícia colestática.

##### 4. Pele:

- Cloasma ou melasma, quando persistir, a droga deve ser descontinuada.

- Eritema multiforme. Eritema nodoso. Erupção hemorrágica.

- Alopecia, Hirsutismo.

##### 5. Olhos:

- Depressão abrupta da curvatura da córnea e intolerância a lentes de contato.

##### 6. Sistema Nervoso Central:

- Cefaléia, enxaqueca, tontura. Depressão mental. Coréia.

##### 7. Mistas:

- Aumento ou perda de peso. Redução da tolerância aos carboidratos. Agravamento de porfiria. Edema periférico.

- Alterações na libido.

- Sensação transitória de coceira ou queimação na região perineal.

#### Alterações em Testes Laboratoriais

Certos testes de função endócrina e hepática podem ser afetados por contraceptivos orais contendo estrogênio. Com doses mais altas de estrogênio, podem-se esperar alterações semelhantes, como as seguintes:

a. Aumento na retenção de sulfobromoftaleína.

b. Aumento na pró-trombina e fatores de coagulação VII, VIII, IX e X; diminuição da antitrombina; aumento da agregabilidade plaquetária induzida pela norepinefrina.

c. Aumento da ligação globulina-tireóide (TBG) o que leva ao aumento do hormônio tireoideano total circulante PBI e T4. A recaptação do T3 livre diminui o que se reflete pela elevação do TBG; a concentração do T4 permanece inalterada.

d. Diminuição da tolerância à glicose.

e. Diminuição na excreção de pregnanodiol.

f. Resposta reduzida ao teste com metirapona.

g. Concentração reduzida de folato sérico.

h. Aumento na concentração sérica de triglicerídeos e fosfolípidos.

#### POSOLOGIA

Administração Crônica de DESTILBENOL®

Câncer prostático inoperável e progressivo:

Via oral:

DESTILBENOL® - Dietilestilbestrol em comprimidos de 1 mg: 1 a 3 mg/dia inicialmente, aumentados em casos avançados, conforme a necessidade; reduzindo a dose, posteriormente, a 1 mg diário. As doses no carcinoma prostático alcançam o efeito máximo com a manutenção de 1 mg/dia; doses maiores não aumentam a eficácia.

**Carcinoma de mama inoperável e progressivo:**

Em homens adequadamente selecionados e em mulheres na fase pós-menopáusia: 15 mg (base)/dia de DESTILBENOL® comprimidos de 1 mg.

As pacientes com útero intacto devem ser cuidadosamente monitoradas quanto a sinais de câncer do endométrio, e devem-se tomar medidas adequadas para excluir a possibilidade de outras neoplasias na ocorrência de persistente ou recorrente sangramento vaginal anormal.

#### CONDUTA NA SUPERDOSE

**Sinais e Sintomas:** Os sintomas de superdose aguda incluem anorexia, náusea, vômito, cólicas abdominais e diarreia. O sangramento vaginal com a retirada do estrogênio após altas doses, pode ocorrer. A toxicidade crônica pode incluir a retenção de sal e água, edema, cefaléia, vertigem, câibras nas pernas, ginecomastia, cloasma e porfiria cutânea tardia. Polidipsia, poliúria, fadiga e tolerância anormal à glicose podem ocorrer em alguns pacientes com diabetes mellitus em estágio pré-clínico.

Não existe informação disponível sobre a DL50 do Dietilestilbestrol em fluidos biológicos, associada a toxicidade e/ou óbito; a quantidade de droga em dose única normalmente associada aos sintomas de superdosagem; ou, a quantidade de Dietilestilbestrol em uma única dose com probabilidade de implicar risco de vida.

Numerosos relatos de ingestão de altas doses de contraceptivos orais contendo estrogênio, por crianças, indicam que não ocorrem efeitos indesejáveis agudos sérios.

**Tratamento:** A toxicidade crônica do Dietilestilbestrol deve ser tratada através da descontinuação de todos os medicamentos estrogênicos e da instituição de cuidados e apoio para quaisquer sintomas que possam estar presentes. No controle de superdose, deve-se levar em consideração a possibilidade de superdose de drogas múltiplas, interação de drogas e cinética incomum de drogas no paciente.

No tratamento da superdosagem aguda, deve-se proteger as vias respiratórias do paciente dando-lhe suporte à ventilação e perfusão. Mantê-lo cuidadosamente monitorado com os sinais vitais em níveis adequados, gasometria, eletrólitos séricos etc. A absorção da droga por via intestinal pode ser reduzida pela administração de carvão ativado, o qual, muitas vezes, é mais eficaz do que a emese ou lavagem gástrica. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas.

Não foram comprovadas como absolutamente benéficas: a diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou a hemoperfusão de carvão ativado.

**ATENÇÃO:** este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa o médico responsável deve ser notificado.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote; Data de Fabricação e Validade: vide Cartucho.

MS - 1.0118.0139

Farmacêutico Responsável:

Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179

22019/01

XI - 07



**APSEN FARMACÊUTICA S/A**  
Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro  
CEP 04755-020 - São Paulo - SP  
CNPJ 62.462.015/0001-29  
Indústria Brasileira

**CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE**  
  
**0800 16 5678**  
LIGAÇÃO GRATUITA  
infomed@apsen.com.br  
www.apsen.com.br