

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lysodren 500 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de mitotano.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, biconvexos, redondeados, ranurados.

Llevan una división por la mitad en una cara y “BL” y debajo “L1” grabado en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (adrenocortical) (CCS) (inextirpable, metastásico o recidivante).

No se ha determinado el efecto de Lysodren en el carcinoma de la corteza suprarrenal no funcional.

### 4.2 Posología y forma de administración

El inicio y el seguimiento del tratamiento deben correr a cargo de un especialista con la experiencia adecuada.

#### Posología

El tratamiento en adultos se iniciará con 2 -3 g diarios de mitotano y se irá aumentando progresivamente (por ejemplo cada dos meses) hasta que el nivel de mitotano en plasma alcance los niveles de la ventana terapéutica (14 – 20 mg/l).

En pacientes en los que sea urgente controlar los síntomas del síndrome de Cushing, la dosis inicial alta podría llegar a 4-6 g al día, e incrementar la dosis diaria más rápidamente (por ejemplo cada semana). En general no se recomienda una dosis inicial superior a 6 g/día.

#### *Ajustes de dosis, monitorización e interrupción*

Los ajustes de dosis pretenden alcanzar una ventana terapéutica (niveles plasmáticos de mitotano entre 14 y 20 mg/l) que garantice el uso óptimo de Lysodren con una seguridad aceptable. De hecho, se ha asociado toxicidad neurológica con niveles superiores a 20 mg/l, por lo que no se debería alcanzar este umbral. Existe algunos datos que sugieren que niveles de mitotano en plasma superiores a 14 mg/l podrían ser más eficaces (ver sección 5.1). Los niveles plasmáticos de Mitotano superiores a 20 mg/l pueden estar relacionados con graves efectos indeseables y no proporcionan ningún beneficio respecto a su eficacia. Por ello, los niveles de Mitotano en plasma deben ser monitorizados con el fin de ajustar la dosis de Lysodren y para evitar que se alcancen niveles tóxicos. Pueden solicitar más información sobre el análisis de las muestras dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización o su representante local (ver sección 7).

La dosificación deberá ajustarse para cada paciente, basándose en la monitorización de los niveles de Mitotano y en la tolerancia clínica hasta que los niveles de Mitotano en plasma alcancen la ventana terapéutica (14 - 20 mg/l). La concentración en plasma deseada se suele alcanzar dentro de un plazo de 3 a 5 meses.

Deben analizarse los niveles plasmáticos de mitotano después de cada ajuste de dosis y en intervalos frecuentes (por ejemplo, cada dos semanas) hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento. Su monitorización deberá ser más frecuente (por ejemplo cada semana) cuando se haya utilizado una dosis inicial alta. Se debería tener en cuenta que dichos ajustes no producen cambios inmediatos en los niveles de mitotano en plasma (ver sección 4.4). Además, debido a la acumulación en los tejidos, los niveles de mitotano en plasma deberían monitorizarse con regularidad (por ejemplo, una vez al mes) una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento.

También es necesario controlar regularmente (por ejemplo cada dos meses) los niveles de mitotano en plasma después de la interrupción del tratamiento. Éste puede ser retomado cuando los niveles de mitotano en plasma se encuentren entre 14 y 20 mg/l. Como consecuencia de la prolongada semivida de eliminación del mitotano, pueden persistir concentraciones relevantes en plasma durante semanas después de la suspensión del tratamiento.

Si aparecieran reacciones adversas graves, como neurotoxicidad, puede que haya que interrumpir temporalmente el tratamiento con mitotano. En caso de toxicidad leve, se debe reducir la dosis hasta alcanzar la máxima tolerada.

El tratamiento con Lysodren se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos. Si no se observaran beneficios clínicos después de 3 meses con la dosis óptima, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

La experiencia en niños es limitada.

La posología pediátrica del mitotano no se ha determinado con exactitud, pero parece corresponderse con la dosis en adultos, una vez realizadas las correcciones por superficie corporal.

El tratamiento se iniciará con 1,5 - 3,5 g/m<sup>2</sup>/diarios para niños y adolescentes, con el objetivo de alcanzar 4 g/m<sup>2</sup>/diarios. Los niveles de Mitotano en plasma deben monitorizarse como en el caso de los adultos, con especial atención cuando los niveles en plasma alcancen 10 mg/l, ya que se puede registrar un aumento rápido de los niveles plasmáticos. La dosis se reducirá después de 2 o 3 meses de acuerdo con los niveles plasmáticos de mitotano, o en caso de toxicidad grave.

##### *Insuficiencia hepática*

No hay experiencia sobre el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Dado que el mitotano se metaboliza principalmente a nivel hepático, cabe esperar que sus niveles plasmáticos del mitotano aumenten en caso de insuficiencia hepática. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe actuar con precaución y será necesario realizar una monitorización de la función hepática. Es especialmente recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de mitotano (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia renal*

No hay experiencia sobre el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal grave y se debe actuar con precaución en los casos de insuficiencia renal leve a moderada. En estos pacientes es especialmente recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de mitotano (ver sección 4.4).

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No hay experiencia con el uso de mitotano en pacientes de edad avanzada, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Hasta que se disponga de más datos, se debe actuar con precaución y se recomienda especialmente monitorizar los niveles de mitotano en plasma en estos pacientes.

#### Forma de administración

La dosis diaria total puede dividirse en dos o tres dosis según sea más conveniente para el paciente. Los comprimidos se tomarán con un vaso de agua durante comidas con alto contenido en grasa (ver sección 4.5). Debe recomendarse a los pacientes que no tomen los comprimidos que presenten signos de deterioro, y a las personas a cargo del cuidado de los pacientes que utilicen guantes desechables cuando manipulen los comprimidos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

No se debe utilizar de forma concomitante con espironolactona (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*Antes de iniciar el tratamiento:* en la medida de lo posible, extirpar quirúrgicamente las grandes masas metastásicas antes de iniciar el tratamiento con mitotano para minimizar la probabilidad de infarto y hemorragia en el tumor debido al rápido efecto citotóxico del mitotano.

*Riesgo de insuficiencia suprarrenal:* Todos los pacientes con tumores no funcionales y el 75% de los pacientes con tumores funcionales presentan signos de insuficiencia suprarrenal. Para estos pacientes puede ser necesaria una terapia hormonal sustitutiva con esteroides. Como el mitotano aumenta los niveles plasmáticos de las proteínas de unión a esteroides, es necesario determinar los niveles de cortisol libre y corticotropina (ACTH) para establecer la dosificación óptima de los esteroides de sustitución (ver sección 4.8).

*Shocks, traumatismos graves o infecciones:* La administración de mitotano se debe interrumpir de inmediato y temporalmente después de un shock, traumatismo grave o infección, ya que su principal acción es la supresión suprarrenal. En estas circunstancias se deben administrar esteroides exógenos, ya que puede que la glándula suprarrenal inhibida no empiece a secretar esteroides inmediatamente. Se debe pedir a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si sufren una lesión, infección u cualquier otra enfermedad concomitante, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia adrenocortical aguda. Los pacientes deben llevar consigo la tarjeta del paciente de Lysodren que se incluye con el prospecto que advierte de su predisposición a la insuficiencia suprarrenal y que se deben tomar medidas cautelares adecuadas en el caso de requerir atención sanitaria urgente.

*Control de los niveles plasmáticos:* Debe hacerse un control de los niveles plasmáticos de mitotano con objeto de ajustar la dosis de mitotano, especialmente si se considera necesario administrar dosis iniciales mayores. Puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar los niveles terapéuticos deseados en la ventana terapéutica entre 14 mg/l y 20 mg/l y evitar reacciones adversas específicas (ver sección 4.2). Pueden solicitar más información sobre el análisis de las muestras dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización o su representante local (ver sección 7).

*Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave:* No hay suficientes datos para respaldar el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática

o renal leve a moderada se debe actuar con prudencia y se recomienda especialmente monitorizar los niveles de mitotano en plasma (ver sección 4.2).

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con mitotano. Se han observado casos de daños hepáticos (hepatocelulares, colestásicos y mixtos) y hepatitis autoinmune. Se deben controlar periódicamente los parámetros indicativos de la función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST] y bilirrubina), especialmente durante los primeros meses de tratamiento o cuando sea necesario aumentar la dosis.

*Acumulación tisular de mitotano:* El tejido adiposo puede actuar como reservorio del mitotano y causar una prolongación de su semivida y una acumulación potencial de mitotano. En consecuencia los niveles de mitotano pueden aumentar, a pesar de que se administre una dosis constante. Por tanto, la monitorización de los niveles plasmáticos de mitotano (por ejemplo, cada dos meses) también es necesaria después de la interrupción del tratamiento, ya que puede darse una liberación prolongada de mitotano. Es muy recomendable actuar con precaución y la monitorización rigurosa de los niveles plasmáticos de mitotano en el tratamiento de pacientes que con sobrepeso.

*Trastornos del sistema nervioso central:* La administración crónica a largo plazo de dosis altas de mitotano puede provocar lesiones cerebrales reversibles y afectar a la función del cerebro. Se deben realizar periódicamente evaluaciones neurológicas y del comportamiento, sobre todo cuando los niveles de mitotano en plasma superen los 20 mg/l (ver sección 4.8).

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* todas las células sanguíneas pueden resultar afectadas por el tratamiento con mitotano. Durante los tratamientos con mitotano se han notificado con frecuencia leucopenia (incluida la neutropenia), anemia y trombocitopenia (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con mitotano debe realizarse un seguimiento de los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

*Tiempo de hemorragia:* Se ha observado un aumento del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con mitotano, lo que debe tenerse en cuenta en caso de cirugía (ver sección 4.8).

*Warfarina y anticoagulantes del tipo cumarina:* Cuando se administre mitotano a pacientes que estén tomando anticoagulantes del tipo cumarina, los pacientes deben monitorizarse rigurosamente por la posible necesidad de ajustar la dosis del anticoagulante (ver sección 4.5).

*Sustancias metabolizadas por el citocromo P450 y en particular el citocromo 3A4:* El mitotano es un inductor de enzimas hepáticas y se debe utilizar con precaución si se administra conjuntamente con medicamentos que puedan verse afectados por el metabolismo hepático (ver sección 4.5).

*Mujeres potencialmente fértiles:* Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con mitotano (ver sección 4.6).

*Mujeres premenopáusicas:* Se ha observado una mayor incidencia de macroquistes ováricos en esta población. Se han notificado casos aislados de quistes complicados (torsión de anejos y rotura del quiste hemorrágico). Se ha observado una mejoría después de interrumpir el tratamiento con mitotano. Se debe recomendar a las mujeres que acudan al médico si experimentan síntomas ginecológicos como sangrado y/o dolor pélvico.

*Población pediátrica:* en niños y en adolescentes puede observarse un retraso neuropsicológico durante el tratamiento con mitotano. En estos casos se debe evaluar la función tiroidea para diagnosticar una posible insuficiencia asociada al tratamiento con mitotano.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Espironolactona:* No se debe administrar mitotano en combinación con espironolactona, ya que esta sustancia activa puede bloquear la acción del mitotano (ver sección 4.3).

*Warfarina y anticoagulantes del tipo cumarina:* Se ha observado que el mitotano acelera el metabolismo de la warfarina mediante la inducción de las enzimas microsomaes hepáticas, lo que hace que aumente la dosis necesaria de warfarina. Por lo tanto, los pacientes deben monitorizarse rigurosamente por la posible necesidad de ajustar la dosis del anticoagulante cuando se administre mitotano a pacientes que estén tomando anticoagulantes como la cumarina.

*Sustancias metabolizadas por el citocromo P450:* Se ha demostrado que el mitotano tiene un efecto inductor sobre los isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto, puede que modifique las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por el citocromo P450. Al no conocerse los isoenzimas CYP450 específicos afectados, se debe tener cuidado cuando se receten simultáneamente principios activos metabolizados por esta vía, entre otros determinados anticonvulsivos, rifabutina, rifampicina, griseofulvina y la hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*). En particular, mitotano ha mostrado tener un efecto inductor sobre el citocromo 3A4. Por lo tanto, puede que modifique las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por el citocromo 3A4. Se debe tener cuidado cuando se prescriban simultáneamente principios activos metabolizados por esta vía, entre otros sunitinib, etopósido y midazolam.

*Medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central:* A altas concentraciones, el mitotano puede causar reacciones adversas en el sistema nervioso central (ver sección 4.8). Aunque no se dispone de información específica sobre las interacciones farmacodinámicas a nivel del sistema nervioso central, debe tenerse en cuenta cuando se receten simultáneamente medicamentos con actividad depresora del sistema nervioso central.

*Comida con alto contenido en grasa:* Los datos obtenidos con varias formulaciones de mitotano sugieren que la administración conjunta con comidas con alto contenido en grasa mejora la absorción del principio activo.

*Proteína de unión a hormonas:* Se ha demostrado que el mitotano aumenta los niveles en plasma de la proteína de unión a hormonas, (por ejemplo, la globulina aglutinante de la hormona sexual (SHBG) y la globulina transportadora del cortisol (CBG)). Esto se debe tener en cuenta cuando se interpreten los resultados de las pruebas hormonales y puede causar una ginecomastia.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos disponibles, procedentes de un número limitado de embarazos con exposición a este medicamento, indican anomalías suprarrenales en el feto tras su exposición al mitotano. No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción en animales con el mitotano. Los estudios realizados en animales con sustancias similares han mostrado que existe toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Lysodren sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y si el beneficio clínico compensa claramente cualquier riesgo potencial para el feto.

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento, así como una vez finalizado el mismo, mientras sigan detectándose niveles de mitotano en plasma. Se debe tener en cuenta que el mitotano tarda un cierto tiempo en eliminarse del cuerpo una vez interrumpido el tratamiento con Lysodren.

##### Lactancia

Dada la naturaleza lipofílica del mitotano, es probable que se excrete a la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con mitotano (ver sección 4.3), así como una vez finalizado el mismo mientras sigan detectándose niveles de mitotano en plasma.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Lysodren sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe advertir a los pacientes ambulatorios de que no conduzcan ni utilicen máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los datos sobre seguridad están basados en los datos bibliográficos (principalmente en estudios retrospectivos). Más del 80 % de los pacientes tratados con mitotano han presentado al menos un tipo de reacción adversa. Las reacciones adversas que se presentan a continuación han sido clasificadas de acuerdo a su frecuencia y a un sistema de clasificación de órganos. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los datos bibliográficos.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa		
	Muy frecuente	Frecuente	No se conoce
<i>Investigaciones</i>	Enzimas hepáticas elevadas Aumento del colesterol en plasma Aumento de triglicéridos en plasma		Descenso del ácido úrico en sangre Descenso de la androstenediona en sangre (en mujeres) Descenso de la testosterona en sangre (en mujeres) Aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales Descenso de la testosterona libre en sangre (en hombres)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia Aumento del tiempo de hemorragia	Anemia Trombocitopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Ataxia Parestesia Vértigo Somnolencia	Discapacidad mental Polineuropatía Trastornos motrices Mareos Cefalea	Trastornos del equilibrio
<i>Trastornos oculares</i>			Maculopatía Toxicidad retiniana Diplopía Opacidad del cristalino Discapacidad visual Visión borrosa
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Mucositis Vómitos Diarrea Náuseas Molestias epigástricas		Hipersecreción salivar Disgeusia Dispepsia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Cistitis hemorrágica Hematuria Proteinuria

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupciones cutáneas		
<i>Trastornos de tejido conjuntivo y músculo esqueléticos</i>	Miastenia		
<i>Trastornos endocrinológicos</i>	Insuficiencia suprarrenal		Discapacidad tiroidea Hipogonadismo (en hombres)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia		Hipouricemia
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Micosis oportunistas
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipertensión Hipotensión ortostática Rubor
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia		Hiperpirexia Dolor generalizado
<i>Trastornos hepato-biliares</i>		Hepatitis auto inmunitaria	Lesiones hepáticas (hepatocelular/ colestático/mixto)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Ginecomastia		Macroquistes ováricos
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Confusión		

#### *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

Los trastornos gastrointestinales son los que se observan con mayor frecuencia (entre el 10 y el 100% de los pacientes) y son reversibles cuando se reduce la dosis. Algunas de estas reacciones (anorexia) podrían indicar el inicio del deterioro del sistema nervioso central.

Las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso aparecen en aproximadamente el 40 % de los pacientes. En la literatura se describen otras reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central, como problemas de memoria, agresividad, síndrome vestibular central, disartria o síndrome de Parkinson. Las reacciones adversas graves parecen estar asociadas con la exposición acumulativa al mitotano, y su probabilidad de aparición es máxima cuando los niveles de mitotano en plasma son de 20 mg/l o mayores. Con dosis elevadas y tras un uso prolongado, puede verse afectada la función cerebral. Las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con mitotano y el descenso de los niveles en plasma (ver sección 4.4).

Las erupciones cutáneas, que se observaron entre el 5 y el 25 % de los pacientes, no parecen estar relacionadas con la dosis.

Se han observado casos de leucopenia en un 8 al 12 % de los pacientes. El aumento del tiempo de hemorragia es muy frecuente (90% de los pacientes): aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta reacción y su relación con el mitotano o con la enfermedad subyacente es incierta, se debe tener en cuenta cuando se considere una intervención quirúrgica.

Es frecuente el aumento de la actividad de las enzimas hepáticas (gamma-GT, transaminasas y fosfatasa alcalina). Se han observado casos de hepatitis autoinmune en el 7% de los pacientes, pero no se dispone de más información sobre el mecanismo. Los niveles de enzimas hepáticas se normalizan



cuando se disminuye la dosis de mitotano. Se ha notificado un caso de hepatitis colestática. Por ello, no se puede descartar una posible relación entre el daño hepático y el mitotano.

Hipogonadismo: se ha descrito hipogonadismo en hombres (con síntomas como ginecomastia, descenso de la libido, disfunción eréctil, trastornos de la fertilidad).

#### *Mujeres premenopáusicas:*

Se han descrito macroquistes ováricos no malignos (con síntomas como dolor pélvico, sangrado).

#### *Población pediátrica:*

Puede observarse un retraso neuropsicológico durante el tratamiento con mitotano. En estos casos se debe evaluar la función tiroidea para diagnosticar una posible insuficiencia tiroidea asociada al tratamiento con mitotano. También pueden observarse durante el tratamiento con mitotano hipotiroidismo y retraso del crecimiento. Se ha observado un caso de encefalopatía en un paciente pediátrico cinco meses después del inicio del tratamiento; se consideró que este caso estaba relacionado con un aumento del nivel de mitotano en plasma de 34,5 mg/l. Después de seis meses, los niveles de mitotano en plasma fueron indetectables y el paciente se recuperó clínicamente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La sobredosis de mitotano puede conducir al deterioro del sistema nervioso central, sobre todo si los niveles de mitotano en plasma superan los 20 mg/l. No se han encontrado antídotos de eficacia probada contra la sobredosis de mitotano. El paciente debe ser objeto de un riguroso seguimiento, teniendo en cuenta la reversibilidad del deterioro, pero debido a la larga semivida de eliminación del mitotano y a su naturaleza lipofílica puede que pasen semanas hasta que se recupere la normalidad. Las demás reacciones se deben tratar sintomáticamente. Debido a su naturaleza lipofílica, no es probable que se pueda dializar el mitotano.

Se recomienda aumentar la frecuencia de monitorización del nivel plasmático de mitotano (por ejemplo, cada dos semanas) en pacientes en los que exista un riesgo de sobredosis (por ejemplo, en casos de insuficiencia renal o hepática, pacientes obesos o pacientes que hayan perdido peso recientemente).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX23

#### Mecanismos de acción

El mitotano tiene actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal, aunque al parecer también puede causar inhibición suprarrenal sin destrucción celular. Se desconoce el mecanismo de acción a nivel bioquímico. Los datos disponibles sugieren que el mitotano modifica el metabolismo de esteroides a nivel periférico y que además ejerce una supresión directa de la corteza suprarrenal. La administración de mitotano altera el metabolismo extra-adrenal del cortisol en humanos, lo que conlleva una reducción de los 17-hidroxicorticoesteroides determinables analíticamente, incluso sin que disminuyan los niveles de corticosteroides en plasma. Aparentemente, el mitotano aumenta la síntesis del 6-beta hidroxicolesterol.

### Eficacia clínica

El mitotano no se ha estudiado en el marco de ningún programa de desarrollo clínico completo. La información clínica disponible procede principalmente de datos publicados obtenidos en pacientes con carcinoma suprarrenal inoperable o metastásico. En lo referente a la supervivencia global, cuatro ensayos clínicos han concluido que el tratamiento con mitotano no aumenta la supervivencia, mientras que otros cinco han observado un aumento de la supervivencia. De estos últimos, tres sólo observan dicha mejoría en pacientes con niveles de mitotano en plasma superiores a los 14 mg/l.

Los niveles de mitotano en plasma y la posible relación con su eficacia se estudiaron en el ensayo FIRM ACT, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, prospectivo, para comparar la eficacia del etopósido, la doxorubicina y el cisplatino más mitotano (EDP/M) con la de la estreptozotocina más mitotano (Sz/M) como tratamiento de primera línea en 304 pacientes. El análisis de los pacientes que alcanzaron niveles de mitotano  $\geq 14$  mg/l al menos una vez durante 6 meses en comparación con el de los pacientes cuyos niveles de mitotano fueron  $< 14$  mg/l podría sugerir que los pacientes con niveles de mitotano en plasma  $\geq 14$  mg/l podrían experimentar una mejoría de la tasa de control de la enfermedad (62,9% versus 33,5%;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, este resultado debe tomarse con precaución, ya que el examen de los efectos del mitotano no fue la variable principal del estudio.

Además, el mitotano induce un estado de insuficiencia suprarrenal que conduce a la desaparición del síndrome de Cushing en pacientes con carcinoma suprarrenal secretor, por lo que puede requerirse una terapia hormonal de reemplazo.

### Población pediátrica

La información clínica procede principalmente de un estudio prospectivo ( $n = 24$  pacientes) en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 5 meses y 16 años en el momento del diagnóstico (mediana de la edad: 4 años) con un tumor primario no resecable o con recidivas o metástasis. La mayoría de los niños (75%) presentaban síntomas endocrinos. El mitotano se administró solo o combinado con diversos agentes quimioterapéuticos. Globalmente, el periodo libre de enfermedad fue de 7 meses (entre 2 y 16 meses), se observaron recidivas en el 40% de los niños y la supervivencia a los 5 años fue del 49%.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En un ensayo realizado en 8 pacientes con carcinoma suprarrenal tratados con 2 a 3 g diarios de mitotano, se observó una correlación significativa entre la concentración plasmática de mitotano y la dosis total de mitotano. La concentración de mitotano en plasma marcada como objetivo (14 mg/l) se alcanzó en todos los pacientes a los 3 a 5 meses y el rango de dosis total de mitotano abarcó entre 283 y 387 g (valor medio: 363 g). El umbral de 20 mg/l se alcanzó con dosis acumulativas de mitotano de aproximadamente 500 g. En otro ensayo, 3 pacientes con carcinoma suprarrenal fueron tratados con Lysodren de acuerdo con un protocolo definido que permitía el ajuste rápido a una dosis alta si se toleraba bien el medicamento: 3 g diarios (en 3 tomas) el primer día; seguidos de 4,5 g el segundo, 6 g el tercero, 7,5 g el cuarto y 9 g el quinto. Esta última dosis de Lysodren se mantuvo o redujo en función de los efectos adversos y de los niveles de mitotano en plasma. Se observó una correlación lineal directa entre la dosis acumulativa de Lysodren y los niveles de mitotano en plasma. En 2 de los 3 pacientes se alcanzaron niveles en plasma superiores a 14 mg/l al cabo de 15 días y en uno de ellos se alcanzaron niveles superiores a 20 mg al cabo de aproximadamente 30 días. Además, en ambos ensayos se observó que en algunos pacientes los niveles de mitotano en plasma continuaban aumentando aunque se mantuviera o redujera la dosis diaria de mitotano.

### Distribución

La información procedente de autopsias de pacientes indica que el mitotano se distribuye en la mayoría de los tejidos del cuerpo, siendo el tejido adiposo el principal lugar de almacenamiento.

### Biotransformación

Los ensayos de metabolismo en humanos han identificado el correspondiente ácido 1,1-(o,p'-diclorodifenil) ácido acético (o,p'-DDA) como el principal metabolito circulante, junto con cantidades menores de 1,1-(o,p'-diclorodifenil)-2,2 dicloroetano (o,p'-DDE) análogo del mitotano. No se ha encontrado mitotano inalterado en bilis o en orina, donde predomina el o,p'-DDA junto con varios de sus metabolitos hidroxilados. Para más información sobre la inducción del citocromo P450, ver sección 4.5.

#### Eliminación

Tras la administración intravenosa, el 25% de la dosis se excretaba como metabolito en un plazo de 24 horas. Tras la interrupción del tratamiento, el mitotano se libera lentamente desde los lugares de almacenamiento en el tejido adiposo, lo que explica la gran variabilidad de la semivida de eliminación plasmática, en un intervalo de 18 a 159 días.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Hay pocos datos preclínicos sobre la toxicidad general del mitotano.

No se han realizado estudios acerca de la toxicidad del mitotano en la reproducción. No obstante, se sabe que el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y otros análogos del bifenil policlorinado tienen efectos deletéreos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo, y cabría esperar lo mismo del mitotano.

No se ha estudiado el potencial genotóxico y carcinogénico del mitotano.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Almidón de maíz  
Celulosa microcristalina (E 460)  
Macrogol 3350  
Silicio coloidal anhidro

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

*Una vez abierto:* 1 año.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de boca roscada cuadrado, opaco y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 100 comprimidos.

Tamaño del envase de 1 frasco.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento sólo debe ser manipulado por el paciente y las personas encargadas de su cuidado, y especialmente no por mujeres embarazadas. Las personas a cargo del cuidado del paciente deben llevar guantes desechables cuando manipulen los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local relativa a la utilización de medicamentos citotóxicos.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia

#### **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/273/001

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 28/ abril/2004  
Fecha de la última renovación 28/ abril/2009

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

### **Corden Pharma Latina S.p.A.**

Via del Murillo Km 2.800

04010 Sermoneta (Latina)

Italia

o

### **CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

76-78, avenue du Midi

63800 COURNON D'AUVERGNE

FRANCIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR  
ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lysodren 500 mg comprimidos  
mitotano

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de mitotano.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido.  
Frasco de 100 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico.  
Solamente los pacientes y las personas que se ocupan de su cuidado deberán manipular el producto y utilizar guantes para su manejo.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Una vez abierto: 1 año

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/273/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lysodren (*Braille únicamente en el embalaje exterior*)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Lysodren 500 mg comprimidos mitotano

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Lleve siempre consigo la Tarjeta del Paciente Lysodren que se adjunta al final de este prospecto.**

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Lysodren y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lysodren
3. Cómo tomar Lysodren
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lysodren
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Lysodren y para qué se utiliza

Lysodren es un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento sintomático de tumores malignos avanzados, no operables recidivantes o metastáticos de las glándulas suprarrenales.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lysodren

##### No tome Lysodren

- si es alérgico al mitotano o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho. No debe dar el pecho mientras tome Lysodren.
- si está usando medicamentos que contengan espironolactona (ver “Toma de Lysodren con otros medicamentos”).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lysodren.

Debe informar a su médico si se encuentra en alguno de los siguientes casos:

- si sufre alguna lesión (shock, trauma grave), tiene una infección o sufre alguna enfermedad mientras está tomando Lysodren. Informe inmediatamente a su médico que puede recomendarle que interrumpa el tratamiento temporalmente.
- si sufre problemas de hígado. Informe a su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con Lysodren: picor, color amarillento de la piel o los ojos, orina de color oscuro, y dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago. Su médico debe realizarle análisis de sangre para comprobar su función hepática antes del tratamiento, durante el tratamiento con Lysodren y cuando esté clínicamente indicado.
- si sufre trastornos graves de riñón.

- si utiliza alguno de los medicamentos indicados a continuación (ver “Toma de Lysodren con otros medicamentos”).
- si tiene problemas ginecológicos como sangrado y/o dolor pélvico.

No debe manipular este medicamento ninguna persona a excepción del paciente y de las personas que se ocupan de su cuidado, y especialmente no debe ser manipulado por mujeres embarazadas. Las personas que se ocupan del cuidado del paciente deberán utilizar guantes desechables cuando manipulen los comprimidos.

Su médico puede recetarle algún tratamiento hormonal (esteroides) mientras toma Lysodren.

Lleve siempre consigo la Tarjeta del Paciente Lysodren que se adjunta al final de este prospecto.

### **Toma de Lysodren con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No debe tomar Lysodren junto con medicamentos que contengan espironolactona, medicamento que frecuentemente se emplea como diuréticos para tratar enfermedades del corazón, del hígado o de los riñones.

Lysodren puede además interferir con otros medicamentos. Por lo tanto, si toma algún medicamento que contenga alguna de las siguientes sustancias activas debe decírselo a su médico:

- Warfarin u otros anticoagulantes (diluyentes de la sangre) empleados para prevenir los coágulos de sangre. La dosis del anticoagulante puede necesitar un ajuste.
- Medicamentos antiepilépticos
- Rifabutina o rifampicina en tratamientos de la tuberculosis.
- Griseofulvina en tratamientos de las infecciones por hongos.
- Preparados de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*).
- Sunitinib, etopósido: para tratar el cáncer.

### **Toma de Lysodren con alimentos y bebidas**

Lysodren se tomará preferentemente durante las comidas, con alimentos ricos en grasa como la leche, el chocolate o el aceite.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Lysodren puede dañar al feto. Advierta a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lysodren, incluso una vez interrumpido el tratamiento. Debe consultar a su médico.

No debe dar el pecho a su hijo si toma Lysodren, incluso después de interrumpir el tratamiento. Consulte con su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Lysodren sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Consulte con su médico.

## **3. Cómo tomar Lysodren**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Dosificación y administración**

La dosis normal al inicio del tratamiento es de 2 a 3 g (de 4 a 6 comprimidos) al día.

Su médico puede comenzar el tratamiento con dosis más altas como de 4 a 6 g (de 8 a 12 comprimidos).

Con el fin de seleccionar la dosis óptima para tratar su enfermedad, su médico controlará regularmente la cantidad de Lysodren que tiene en la sangre. Puede que su médico decida interrumpir el tratamiento con Lysodren temporalmente o reducir la dosis si sufre determinados efectos adversos.

#### **Uso en niños y adolescentes**

La dosis de Lysodren diaria de inicio es de 1,5 a 3,5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal (su médico calculará la misma basándose en el peso y el tamaño del niño). La experiencia en pacientes de esta edad es muy reducida.

#### **Forma de administración**

Deberá ingerir los comprimidos con un vaso de agua, durante las comidas que contengan alimentos ricos en grasa. La dosis diaria total se puede administrar en dos o tres tomas

#### **Si toma más Lysodren del que debe**

Contacte inmediatamente con su médico si toma accidentalmente más Lysodren del que debiera o si un niño ingiere algún comprimido accidentalmente.

#### **Si olvidó tomar Lysodren**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, tome la siguiente dosis de acuerdo a la posología establecida. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Avisé a su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- Insuficiencia suprarrenal: fatiga, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, confusión.
- Anemia: palidez, tendencia a la fatiga muscular, dificultad para respirar, vértigo especialmente al levantarse
- Alteraciones del hígado: color amarillento de la piel y los ojos (ictericia), picor, náuseas, diarrea, fatiga, orina de color oscuro
- Trastornos neurológicos: trastornos que afectan al movimiento y la coordinación, sensaciones extrañas como pinchazos o calambres, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, dificultad para caminar, vértigo.

Estos síntomas pueden indicar complicaciones, para las que puede ser apropiado recurrir a una medicación específica.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias que se definen a continuación:

- muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

- vómitos, náusea (mareos), diarrea, dolor de tripa
- falta de apetito
- sensaciones extrañas como pinchazos o calambres
- trastornos que afectan al movimiento y la coordinación, vértigo, confusión
- somnolencia, fatiga, fatiga muscular (fatiga en los músculos al realizar esfuerzos)
- inflamación (hinchazón, calor, dolor) de las mucosas, irritaciones cutáneas

- trastornos circulatorios (aumento del tiempo de hemorragia)
- aumento del colesterol, triglicéridos (grasas) y enzimas hepáticas (en analíticas de sangre)
- descenso del número de glóbulos blancos
- desarrollo del pecho en hombres
- insuficiencia suprarrenal

### **Efectos adversos frecuentes**

- mareos, cefaleas
- trastornos del sistema nervioso periférico: conjunto de trastornos sensoriales, debilidad muscular y atrofia, descenso de los reflejos y síntomas vasomotores como rubor, sudoración y trastornos del sueño)
- discapacidad mental (como la pérdida de memorias, y la dificultad de concentración)
- trastorno motrices
- descenso del recuento de glóbulos rojos (anemia, con síntomas como palidez y fatiga), descenso en el recuento de plaquetas (puede aumentar su predisposición a los moratones y hemorragias)
- hepatitis (auto-inmune) (puede producir coloración amarillenta en la piel y en los ojos, orina de color oscuro)
- dificultad para coordinar los músculos

### **Frecuencia no conocida**

- fiebre
- dolor generalizado
- rubor, presión sanguínea alta o baja, mareos/vértigos al incorporarse con rapidez
- aumento de la salivación
- trastornos oculares: deterioro de la visión, visión borrosa, visión doble, imágenes distorsionadas, deslumbramiento
- infección por hongos
- lesiones hepáticas (pueden causar coloración amarillenta de la piel o de los ojos, orina de coloración oscura)
- descenso de ácido úrico en analíticas de sangre
- inflamación de la vesícula con hemorragia
- presencia de sangre en la orina, presencia de proteínas en la orina
- trastorno del equilibrio
- distorsión del sentido del gusto
- mala digestión
- macroquistes ováricos (con síntomas como dolor pélvico, sangrado)
- descenso de la androstenediona (precursor de hormonas sexuales) en análisis de sangre en mujeres
- descenso de la testosterona (hormona sexual) en análisis de sangre en mujeres
- aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (una proteína que se une a hormonas sexuales) en los análisis de sangre
- descenso de la testosterona libre (hormona sexual) en análisis de sangre en hombres
- Hipogonadismo en hombres (con síntomas como desarrollo excesivo de los pechos, descenso de la libido, disfunción eréctil, trastornos de la fertilidad)

Se observaron además problemas tiroideos y neuro-psicológicos, retrasos del crecimiento y un caso de encefalopatía en niños y adolescentes.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Lysodren**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en el embalaje original. Una vez abierto: 1 año.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lysodren**

- El principio activo es mitotano. Cada comprimido contiene 500 mg de mitotano.
- Los demás componentes son almidón de maíz, celulosa microcristalina (E460), macrogol 3350 y silicio coloidal anhidro.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos de Lysodren son blancos, biconvexos, redondos y ranurados.

Lysodren se presenta en frascos de plástico de 100 comprimidos

### **Titular de la autorización de comercialización:**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia

### **Responsable de la fabricación:**

Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via del Murillo Km 2.800  
04010 Sermoneta (Latina)  
Italia

o

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES  
76-78, avenue du Midi  
63800 COURNON D'AUVERGNE  
FRANCIA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

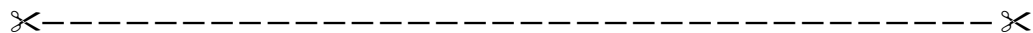
**Fecha de la última revisión de este prospecto: 03/2021**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.



En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.



**LYSODREN: TARJETA DEL PACIENTE**

<p><b>Estoy bajo tratamiento con Lysodren (mitotano)</b></p>	<p><b>El nombre de mi médico es:</b> .....</p>
<p><b>Tengo tendencia a la insuficiencia suprarrenal aguda</b></p>	<p><b>Teléfono: .....</b></p>
<p><b>Si necesitara atención sanitaria urgente, se deben tomar las precauciones adecuadas</b></p>	<p><b>Para más información sobre el producto, póngase en contacto con: HRA Pharma Rare Diseases Tel.: + 33 1 40 33 93 14 Medinfo-rd@hra-pharma.com</b></p>

## **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

### **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el mitotano, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Considerando los datos disponibles sobre riesgos procedentes de los ensayos clínicos, la bibliografía, los informes espontáneos y teniendo en cuenta un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el mitotano y el hipogonadismo es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen mitotano debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para el mitotano, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) mitotano no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.