

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lysodren 500 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de mitotano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, biconvexos, ranhurados.

Apresentam uma ranhura numa das faces e a impressão de "BL" sobre "L1" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de carcinoma adrenocortical (não ressecável, metastizado ou recorrente) avançado (CAA).

Não está ainda devidamente estabelecido o efeito de Lysodren sobre o carcinoma adrenocortical não funcional.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado e seguido por um especialista devidamente habilitado.

Posologia

O tratamento deve iniciar-se com 2-3 g de mitotano por dia e aumentar gradualmente (p. ex. duas vezes por mês) até que o nível plasmático de mitotano atinja a janela terapêutica entre 14 e 20 mg/l.

Se for urgente controlar os sintomas de Cushing em doentes altamente sintomáticos, podem ser necessárias doses iniciais mais elevadas entre os 4-6 g por dia e a dose diária pode ser aumentada mais rapidamente (p. ex. todas as semanas). Por norma, não é recomendada uma dose inicial superior a 6g/dia

Ajustes da dose, monitorização e paragem

O ajuste da dose tem como objetivo atingir uma janela terapêutica (concentrações plasmáticas de mitotano de 14 a 20 mg/l) que garanta a utilização ideal de Lysodren com segurança aceitável. Alguns dados sugerem que níveis plasmáticos de mitotano acima de 14 mg/l podem resultar num aumento de eficácia (ver secção 5.1). Os níveis plasmáticos de mitotano acima de 20 mg/l podem estar associados a efeitos indesejáveis graves, incluindo toxicidade neurológica e não oferecem benefícios adicionais em termos de eficácia, pelo que este limite não deve ser excedido. Assim, as concentrações plasmáticas de mitotano deverão ser monitorizadas por forma a ajustar a dose de Lysodren e para evitar atingir níveis tóxicos. Para mais informações acerca da análise da amostra contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou respetivo representante local (ver secção 7).

A dosagem deve ser ajustada individualmente com base na monitorização dos níveis plasmáticos de mitotano e na tolerância clínica até que os níveis plasmáticos de mitotano atinjam a janela terapêutica

de 14 mg/l a 20 mg/l. A concentração plasmática alvo atinge-se, normalmente, num período de 3 a 5 meses.

Os níveis plasmáticos de mitotano devem ser avaliados após cada ajuste da dose, bem como a intervalos frequentes (p. ex. cada duas semanas), até se alcançar a dose de manutenção estável. A monitorização deve ser mais frequente (p. ex. todas as semanas) quando é utilizada uma dose inicial alta. Deve ter-se em conta que os ajustes da dose não produzem alterações imediatas nos níveis plasmáticos de mitotano (ver secção 4.4). Além disso, dada a acumulação tecidual, é necessário monitorizar regularmente os níveis plasmáticos de mitotano (p. ex. mensalmente), uma vez alcançada a dose de manutenção estável.

Um controlo regular (p. ex. a cada dois meses) dos níveis plasmáticos de mitotano é igualmente necessário após interrupção do tratamento. O tratamento pode ser retomado quando os níveis plasmáticos de mitotano se situem entre 14 e 20 mg/l. Devido ao tempo prolongado de semivida, poder-se-ão manter concentrações séricas significativas ao longo de semanas após paragem do tratamento.

Se se verificarem reações adversas graves, tais como neurotoxicidade, o tratamento com mitotano poderá ter de ser temporariamente interrompido. Em caso de toxicidade ligeira, a dose deverá ser reduzida até se alcançar a dose máxima tolerada.

O tratamento com Lysodren deve ser mantido enquanto forem observados benefícios clínicos. Caso não se observem quaisquer benefícios clínicos após 3 meses, à dose mais indicada, o tratamento deve ser permanentemente interrompido.

Populações especiais

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada.

A posologia pediátrica de mitotano não foi bem estabelecida, mas parece ser equivalente à dos adultos após correção para a área de superfície corporal.

O tratamento deverá ser iniciado com 1,5 até 3,5 g/m²/dia em crianças e adolescentes, com o objetivo de atingir 4 g/m²/dia. Os níveis plasmáticos de mitotano devem ser monitorizados, tal como para os adultos, com particular atenção quando os níveis plasmáticos atingirem 10 mg/l, pois pode observar-se um aumento repentino nos níveis plasmáticos. A dose pode ser reduzida ao fim de 2 ou 3 meses, de acordo com os níveis plasmáticos de mitotano ou em caso de toxicidade grave.

Compromisso hepático

Não existe qualquer experiência na utilização de mitotano em doentes com compromisso hepático, pelo que os dados disponíveis são insuficientes para permitirem a recomendação de uma determinada dose neste grupo. Uma vez que mitotano é essencialmente metabolizado através do fígado, é provável que as concentrações plasmáticas de mitotano aumentem em caso de função hepática comprometida. A utilização de mitotano em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, dever-se-á agir com prudência e deve efetuar-se a monitorização da função hepática. O controlo das concentrações plasmáticas de mitotano é especialmente recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não há qualquer experiência quanto à utilização de mitotano em doentes com compromisso renal, pelo que os dados disponíveis são insuficientes para permitirem a recomendação de uma determinada dose neste grupo. A utilização de mitotano em doentes com compromisso renal grave não é recomendada e, nos casos de compromisso renal ligeiro a moderado, dever-se-á agir com prudência. O controlo das concentrações plasmáticas de mitotano é especialmente recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não há qualquer experiência quanto à utilização de mitotano em doentes idosos, pelo que os dados disponíveis são insuficientes para permitirem a recomendação de uma determinada dose neste grupo. Dever-se-á agir com prudência e o controlo frequente das concentrações plasmáticas de mitotano é particularmente recomendado nestes doentes.

Modo de administração

A dose diária total pode ser dividida por duas ou três tomas, de acordo com o que for mais conveniente para o doente. Os comprimidos devem ser tomados com um copo de água durante refeições que contenham alimentos ricos em gordura (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a não utilizar quaisquer comprimidos que apresentem sinais de deterioração e as pessoas que prestam cuidados aos doentes devem usar luvas descartáveis ao manusearem os comprimidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Lactação (ver secção 4.6)

Com a utilização concomitante de espironolactona (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início do tratamento: Grandes massas metastáticas deverão ser cirurgicamente removidas tanto quanto possível antes de se iniciar o tratamento com o mitotano para minimizar o risco de enfarte e hemorragia no tumor, devido a um rápido efeito citotóxico de mitotano.

Risco de insuficiência suprarrenal: Todos os doentes com tumor não funcional e 75% dos doentes com tumor funcional apresentam sinais de insuficiência suprarrenal. Por conseguinte, poderá ser necessária nestes doentes a substituição com esteroides. Uma vez que o mitotano aumenta os níveis plasmáticos de proteínas de ligação a esteroides, será necessário proceder a determinações de hidrocortisona livre e corticotrofina (ACTH), para saber qual a dose ideal de esteroides de substituição (ver secção 4.8). A insuficiência de glicocorticoides é mais frequente, mas a insuficiência de mineralocorticoides também pode estar associada e a substituição de esteroides pode precisar de ser adaptada adequadamente.

Choque, trauma grave ou infeção: O mitotano deve ser temporariamente interrompido, imediatamente a seguir a uma situação de choque, trauma grave ou infeção, já que a supressão suprarrenal constitui a sua principal ação. Em tais circunstâncias deverão ser administrados esteroides exógenos, uma vez que a glândula suprarrenal deprimida pode não começar imediatamente a segregar esteroides. Devido a um risco aumentado de insuficiência adrenocortical aguda, os doentes deverão ser advertidos de que terão de contactar imediatamente o seu médico em caso de ocorrência de lesão, infeção ou qualquer outro tipo de doença concomitante. Os doentes devem fazer-se sempre acompanhar do Cartão do Doente Lysodren fornecido com o folheto informativo do produto, onde se indica a sua suscetibilidade quanto à insuficiência suprarrenal e que, em caso de intervenção de emergência, deverão ser empreendidas as medidas de precaução adequadas.

Monitorização das concentrações plasmáticas: As concentrações plasmáticas de mitotano devem ser monitorizadas para ajustar a dose de mitotano, em particular nos casos em que a administração de doses iniciais mais elevadas seja considerada necessária. Podem ser necessários ajustes da dose para se atingirem as concentrações terapêuticas desejadas na janela terapêutica de mitotano entre 14 mg/l e 20 mg/l e evitar reações adversas específicas (ver secção 4.2). Para mais informações acerca da análise das amostras contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou respetivo representante local (ver secção 7).

Doentes com compromisso hepático ou renal: Em doentes com compromisso hepático grave ou compromisso renal grave, os dados disponíveis não são suficientes para sustentar a utilização de mitotano. Em doentes com compromisso hepático ou renal ligeiro ou moderado dever-se-á atuar com

prudência e é particularmente recomendada a monitorização dos níveis plasmáticos de mitotano (ver secção 4.2).

Foi observada hepatotoxicidade em doentes tratados com mitotano. Foram observados casos de lesões hepáticas (hepatocelulares, colestáticas e mistas) e hepatite autoimune. Devem ser monitorizados, periodicamente, os testes da função hepática (alanina transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], níveis de bilirrubina e fosfatase alcalina [ALP]), especialmente durante os primeiros meses de tratamento ou quando for necessário um aumento da dose. Se os níveis de AST e/ou ALT estiverem aumentados > 5 ULN (*upper limit normal*, superior ao limite máximo normal), ou ALP ou bilirrubina >2 ULN, há risco de lesão/falência hepática. Neste caso, o tratamento com Lysodren deve ser interrompido. O tratamento poderá ser retomado a critério do médico, dependendo da gravidade do acontecimento, bem como da condição clínica do doente.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: Independentemente da dosagem de Lysodren, os triglicerídeos devem ser monitorizados regularmente, especialmente em doentes com ou em risco de dislipidemia (como síndrome metabólica, abuso de álcool, dieta rica em gordura...). A terapia de redução de triglicerídeos e a descontinuação de Lysodren podem ser consideradas em caso de hipertrigliceridemia grave, pois é uma causa potencial de pancreatite aguda.

Acumulação tecidual do mitotano: Os tecidos gordos podem funcionar como reservatório para o mitotano, o que resulta numa semivida prolongada e na potencial acumulação de mitotano. Consequentemente, mesmo mantendo-se uma dose constante, os níveis de mitotano podem aumentar. Por isso, a monitorização dos níveis plasmáticos do mitotano (p. ex. a cada dois meses) é igualmente necessária após paragem do tratamento, pois pode ocorrer uma libertação prolongada de mitotano. É altamente recomendável proceder com cuidado e uma monitorização rigorosa dos níveis plasmáticos do mitotano quando se tratam doentes com excesso de peso e doentes com perda de peso recente.

Doenças do sistema nervoso central: A administração contínua a longo prazo de mitotano em doses elevadas pode conduzir a danos e disfunções cerebrais reversíveis. Exames comportamentais e neurológicos deverão ser efetuados a intervalos regulares, especialmente quando as concentrações de mitotano no plasma excederem 20 mg/l (ver secção 4.8).

Doenças do sangue e do sistema linfático: Todas as células sanguíneas podem ser afetadas pelo tratamento com mitotano. Foi, frequentemente, notificado leucopenia (incluindo neutropenia), anemia e trombocitopenia durante o tratamento com mitotano (ver secção 4.8). Devem ser monitorizados os níveis de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas durante o tratamento com mitotano.

Tempo de hemorragia: Um tempo de hemorragia prolongado foi descrito em doentes tratados com mitotano. Em alguns doentes, o tempo de sangramento *in vitro* pode ser normal, mas com agregação plaquetária patológica induzida por adenosina difosfato (ADP). Isso deve ser tido em consideração quando a cirurgia for considerada (ver secção 4.8).

Anticoagulantes de tipo varfarina ou cumarina: Ao administrar mitotano a doentes sob efeito de anticoagulantes de tipo cumarina, os doentes deverão ser monitorizados cuidadosamente por forma a ser detetada a necessidade de uma alteração nos requisitos da dose de anticoagulante (ver secção 4.5).

Substâncias metabolizadas através do citocromo P450 e, particularmente, pelo citocromo 3A4: O mitotano é um indutor de enzima hepática e deve ser utilizado com precaução em caso de utilização concomitante de medicamentos que sejam afetados pelo metabolismo hepático (ver secção 4.5).

Mulheres pré-menopáusicas: Foram observados macroquistos do ovário não malignos, muitas vezes bilaterais e múltiplos, com maior incidência nesta população. Os macroquistos do ovário podem ser sintomáticos (por exemplo, dor ou desconforto pélvico, hemorragia vaginal ou distúrbios menstruais) ou assintomáticos. Foram notificados casos isolados de quistos com complicações (torção anexial e rotura hemorrágica de quistos). Foi observada melhoria após descontinuação do mitotano. As mulheres deverão ser aconselhadas a procurar imediatamente aconselhamento médico caso sintam sintomas ginecológicos tais como hemorragias e/ou dor pélvica. É recomendada a monitorização

periódica por ecografia em mulheres pre-menopáusicas tratadas com mitotano.

População pediátrica

Em crianças e adolescentes, poderá observar-se um atraso neuro-psicológico durante o tratamento com mitotano. Em tais casos, a função tiroideia deverá ser investigada por forma a identificar uma possível afeção da tiroide associada ao tratamento com mitotano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Espironolactona: O mitotano não pode ser administrado em combinação com espironolactona, uma vez que esta substância ativa pode bloquear a ação de mitotano (ver secção 4.3).

Anticoagulantes de tipo varfarina e cumarina: Foi descrito que o mitotano acelera o metabolismo da varfarina através da indução enzimática de microsomas hepáticos, o que leva a um aumento na dose de varfarina necessária. Por isso, os doentes deverão ser controlados de perto por forma a ser detetada a necessidade de uma alteração na dose de anticoagulante, ao ser administrado mitotano a doentes sob o efeito de anticoagulantes de tipo cumarina.

Substâncias metabolizadas através do citocromo P450: O mitotano revelou exercer um efeito indutor sobre as enzimas do citocromo P450. Por isso, as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas via citocromo P450 podem ser modificadas. Na ausência de informações sobre as iso-enzimas P450 específicas envolvidas, dever-se-á atuar com precaução ao prescrever simultaneamente substâncias ativas metabolizadas por esta via, tais como, entre outros, anticonvulsivantes, rifabutina, rifampicina, griseofulvina e hipericão (*Hypericum perforatum*). Particularmente, o mitotano tem demonstrado exercer um efeito indutivo sobre o citocromo 3A4. Portanto, as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas através do citocromo 3A4 podem ser alteradas. A prescrição em simultâneo de substâncias ativas metabolizadas por esta via como, por exemplo, entre outras, sunitinib, etoposido e midazolam, deve ser feita com precaução e a dose deve ser ajustada conforme apropriado quando coadministradas com mitotano. A indução enzimática provavelmente irá persistir após a descontinuação do tratamento com mitotano.

Medicamentos com atividade no sistema nervoso central: O mitotano pode causar efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso central, quando em concentrações elevadas (ver secção 4.8). Embora não se disponha de quaisquer informações específicas sobre as interações farmacodinâmicas no sistema nervoso central, tal efeito deverá ser tido em consideração ao prescrever em simultâneo quaisquer medicamentos com ação depressiva sobre o sistema nervoso central.

Alimentos ricos em gordura: Os dados obtidos com diversas formulações de mitotano sugerem que a administração com alimentos ricos em gordura aumenta a absorção de mitotano.

Proteína de ligação a hormonas: O mitotano demonstrou aumentar os níveis plasmáticos das proteínas de ligação a hormonas (p. ex. globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG) e globulina ligante de corticosteroides (CBG)). Este facto deve ser considerado ao interpretar os resultados das análises hormonais e poderá resultar em ginecomastia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados baseados num número limitado de gravidezes expostas indicam anomalias nas glândulas suprarrenais do feto após a exposição ao mitotano. Mitotano foi detetado no sangue do cordão umbilical fetal. Mulheres grávidas devem ser avisadas sobre um potencial risco para o feto. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com mitotano. Outros estudos em animais com substâncias semelhantes revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Lysodren não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contracetivos.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e após a interrupção do tratamento enquanto se detetarem níveis plasmáticos de mitotano, o que pode requerer vários meses. A eliminação prolongada de mitotano do organismo após interrupção de Lysodren deverá ser considerada (ver secção 5.2).

Amamentação

Dada a natureza lipofílica de mitotano, é provável que este seja excretado no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes amamentados, a amamentação é contraindicada durante um tratamento com mitotano (ver secção 4.3) e após a interrupção do tratamento enquanto se detetarem níveis plasmáticos de mitotano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lysodren sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Os doentes em ambulatório deverão ser alertados para não conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os dados de segurança baseiam-se na literatura (principalmente, em estudos retrospectivos). Mais de 80% dos doentes tratados com mitotano demonstraram pelo menos um tipo de efeito indesejável. As reações adversas abaixo apresentadas estão classificadas de acordo com a frequência e com a classe de sistema de órgãos. Os grupos de frequência estão definidos de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muito raros ($< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são por ordem da diminuição da gravidade.

Tabela 1: Frequência das reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa		
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Infeções e infestações</i>			Infeções oportunistas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Leucopenia Tempo de hemorragia prolongado	Anemia Trombocitopenia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Reações de hipersensibilidade
<i>Doenças endócrinas</i>	Insuficiência suprarrenal		Distúrbio da tiroide Hipogonadismo (masculino)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Apetite diminuído Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia		Hipo-uricemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Estado Confusional		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Ataxia Paraestesia Vertigens Sonolência	Debilidade mental Polineuropatia Perturbações do movimento Tonturas Cefaleia	Perturbações do equilíbrio

<i>Afeções oculares</i>			Maculopatia Toxicidade da retina Diplopia Opacidades lenticulares Afeção visual Visão turva
<i>Doenças vasculares</i>			Hipertensão Hipotensão ortostática Eritema
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Inflamação Mucosal Vômito Diarreia Náuseas (enjoo) Desconforto epigástrico		Hipersecreção salivar Disgeusia Dispépsia
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Enzimas hepáticas elevadas	Hepatite autoimune	Lesão hepática (hepatocelular/colestática/mista)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Erupção cutânea		Prurido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Fraqueza muscular		
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Cistite hemorrágica Hematúria Proteinúria
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Ginecomastia		Quisto do ovário
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Astenia		Hiperpirexia Dor generalizada
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Aumento do colesterol no sangue Aumento dos triglicéridos no sangue		Diminuição do ácido úrico no sangue Androstenediona no sangue diminuída (em mulheres) Testosterona no sangue diminuída (em mulheres) Globulina transportadora da hormona sexual aumentada Testosterona livre no sangue diminuída (nos homens) Aumento da globulina de ligação aos corticosteroides Aumento da globulina de ligação à tiroxina

Descrição das reações adversas selecionadas

Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos mais frequentemente descritos (10 a 100% dos doentes) e são reversíveis com a redução da dose. Alguns destes efeitos (anorexia) podem constituir a identificação da disfunção inicial do sistema nervoso central.

Efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso ocorrem em, aproximadamente, 40% dos doentes.

Outros efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso central foram descritos na literatura, tais como deficiências na memória, agressividade, síndrome vestibular central, disartria ou síndrome de Parkinson. Efeitos indesejáveis graves surgem associados à exposição cumulativa a mitotano e têm maior probabilidade de ocorrer quando as concentrações de mitotano no plasma são iguais ou superiores a 20 mg/l. A doses elevadas e após utilização prolongada, pode ocorrer afeção da função cerebral. Os efeitos indesejáveis no sistema nervoso parecem ser reversíveis após interrupção do tratamento com mitotano e da redução nas concentrações plasmáticas (ver secção 4.4).

As erupções cutâneas que foram descritas em 5 a 25% dos doentes não parecem estar relacionadas com a dose.

A leucopenia foi descrita em 8 a 12% dos doentes. O prolongamento do tempo de hemorragia ocorre frequentemente (90%); embora se desconheça o mecanismo exato de tal efeito e a sua relação com mitotano ou com a doença subjacente não esteja determinada, deverá ser tido em consideração em caso de cirurgia.

A atividade das enzimas hepáticas (gama-GT, aminotransferase, fosfatase alcalina) surge frequentemente aumentada. Os níveis de enzimas hepáticas geralmente normalizam quando a dose de mitotano é diminuída ou temporariamente interrompida ou descontinuada. No entanto, a hepatite autoimune tem sido notificada em 7% dos doentes, sem qualquer outra informação quanto ao mecanismo. Foram observados casos graves muito raros de lesão hepática (insuficiência hepática aguda e encefalopatia hepática).

Hipogonadismo: hipogonadismo no sexo masculino (com sintomas como a ginecomastia, libido diminuída, disfunção erétil, distúrbios na fertilidade) foi descrita.

Mulheres pré-menopáusicas

Foram notificados quistos do ovário não malignos (com sintomas tais como dor pélvica, hemorragia vaginal, desordens menstruais ou assintomáticas).

População pediátrica

Pode observar-se atraso neuro-psicológico durante o tratamento com mitotano. Nestes casos, a função tiroideia deverá ser investigada para identificar uma possível afeção tiroideia ligada ao tratamento com mitotano. Hipotiroidismo e atraso do crescimento poderão ser igualmente observados. Foi observado um caso de encefalopatia num doente pediátrico cinco meses após o início do tratamento; este caso foi considerado como estando relacionado a um nível elevado de mitotano no plasma de 34,5 mg/l. Após seis meses, os níveis de mitotano no plasma não eram detetáveis e o doente recuperou clinicamente. Efeitos do tipo estrogénico (como ginecomastia em doentes do sexo masculino e desenvolvimento mamário e/ou hemorragia vaginal em doentes do sexo feminino) foram observados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com mitotano pode dar origem a debilidade do sistema nervoso central, em especial se os níveis plasmáticos de mitotano se situarem acima de 20 mg/l. Não foi estabelecido qualquer antídoto comprovado para a sobredosagem com mitotano. A interrupção temporária de Lysodren deve ser considerada. O doente deverá ser cuidadosamente seguido, tendo em conta que a afeção é reversível, mas, dada a prolongada semivida e a natureza lipofílica do mitotano, pode demorar semanas a regressar ao normal. Outros efeitos deverão ser tratados sintomaticamente. Dada a sua natureza lipofílica, não é provável que mitotano seja dialisável.

Recomenda-se aumentar a frequência da monitorização dos níveis plasmáticos de mitotano (p. ex.

cada duas semanas) em doentes em risco de sobredosagem (como no caso de compromisso renal ou hepática, em doentes obesos ou doentes com perda de peso recente).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01XX23

Mecanismo de ação

O mitotano é uma substância ativa citotóxica suprarrenal, embora também possa aparentemente causar inibição suprarrenal sem destruição celular. Desconhece-se o seu mecanismo de ação bioquímico. Os dados disponíveis sugerem que o mitotano modifica o metabolismo periférico dos esteroides e que também suprime diretamente o córtex suprarrenal. A administração de mitotano altera o metabolismo extra-suprarrenal da hidrocortisona nos seres humanos, o que leva a uma redução nos corticosteroides 17-hidroxi mensuráveis, embora as taxas plasmáticas de corticosteroides não sofram qualquer quebra. Aparentemente, o mitotano provoca uma maior formação de 6-beta-hidroxi colesterol.

Eficácia clínica

O mitotano não foi estudado no âmbito de um programa abrangente de desenvolvimento clínico. As informações clínicas disponíveis são essencialmente provenientes dos dados publicados sobre doentes com carcinoma suprarrenal inoperável ou metastizado. Em termos de sobrevivência global, quatro estudos concluíram que o tratamento com mitotano não aumenta a taxa de sobrevivência, enquanto que em cinco estudos houve um aumento na taxa de sobrevivência. Entre estes últimos, três estudos observam tal aumento apenas em doentes nos quais a concentração plasmática de mitotano se situa acima de 14 mg/l.

Os níveis plasmáticos de mitotano e a possível relação com a sua eficácia foram estudados no ensaio FIRM ACT, um estudo aleatório, prospetivo, controlado, em regime aberto, multicêntrico, de grupo paralelo para comparar a eficácia de etopósido, doxorubicina e cisplatina mais mitotano (EDP/M) com a de estreptozotocina mais mitotano (Sz/M) como tratamento de primeira linha em 304 doentes. A análise dos doentes que atingiram níveis de mitotano ≥ 14 mg/l pelo menos uma vez em 6 meses *versus* doentes cujos níveis de mitotano foram < 14 mg/l poderá sugerir que os doentes com níveis plasmáticos de mitotano ≥ 14 mg/l poderão ter uma melhoria na taxa de controlo da doença (62,9% *versus* 33,5%; $p < 0,0001$). Todavia, este resultado deve ser assumido com prudência, visto que a avaliação dos efeitos do mitotano não foi o *objetivo* primário do estudo.

Além disso, o mitotano induz um estado de insuficiência suprarrenal que leva ao desaparecimento da síndrome de Cushing em doentes com carcinoma suprarrenal de secreção e determina uma hormonoterapia de substituição.

População pediátrica

As informações clínicas provêm essencialmente de um estudo prospetivo (n= 24 doentes) em crianças e adolescentes cuja idade no diagnóstico era de 5 meses a 16 anos (média etária: 4 anos) que tinham um tumor primário não ressecável ou que apresentavam uma recorrência tumoral ou uma doença metastática; a maioria das crianças (75%) apresentava sintomas endócrinos. O mitotano foi administrado isoladamente ou em combinação com quimioterapia com vários agentes. Globalmente, o intervalo livre de doença foi de 7 meses (2 a 16 meses). Registaram-se recorrências em 40% das crianças; a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 49%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Num estudo realizado em 8 doentes com carcinoma suprarrenal tratado com 2 a 3 g diários de mitotano, observou-se uma correlação altamente significativa entre a concentração plasmática de mitotano e a dose total de mitotano. A concentração-alvo de mitotano no plasma (14 mg/l) foi atingida

em todos os doentes no prazo de 3 a 5 meses e a dose total de mitotano variou entre 283 e 387 g (valor médio: 363 g). O limiar de 20 mg/l foi atingido para quantidades cumulativas de mitotano de, aproximadamente, 500 g. Num outro estudo, 3 doentes com carcinoma suprarrenal receberam Lysodren de acordo com um protocolo específico que permitia a introdução rápida de uma dose elevada, se o produto fosse bem tolerado: 3 g (em 3 tomas) no dia 1; 4,5 g no dia 2; 6 g no dia 3; 7,5 g no dia 4 e 9 g no dia 5. Esta dose de Lysodren foi mantida ou reduzida em função dos efeitos secundários e das concentrações plasmáticas de mitotano. Observou-se uma correlação linear positiva entre a dose cumulativa de Lysodren e as concentrações plasmáticas de mitotano. Em dois dos três doentes, concentrações plasmáticas superiores a 14 mg/l foram atingidas no prazo de 15 dias e em um destes doentes foram atingidas concentrações acima de 20 mg/l em aproximadamente 30 dias. Além disso, em ambos os estudos, alguns doentes continuaram a apresentar concentrações plasmáticas de mitotano aumentadas, apesar da manutenção ou de uma redução na dose diária de mitotano.

Distribuição

Os dados da autópsia dos doentes revelam que o mitotano se encontrava na maioria dos tecidos do organismo, sendo os tecidos adiposos o principal local de armazenamento.

Biotransformação

Os estudos do metabolismo no homem identificaram o ácido correspondente, 1,1-(o,p'-diclorodifenil) ácido acético (o,p'-DDA), como o principal metabolito circulante, juntamente com quantidades mais pequenas do análogo 1,1-(o,p'-diclorodifenil)-2,2 dicloroetano (o,p'-DDE) de mitotano. Não se encontrou qualquer mitotano inalterado na bilis ou na urina, enquanto que o,p'-DDA predomina, juntamente com vários dos seus metabolitos hidrolisados. Para indução com citocromo P450, ver secção 4.5.

Eliminação

Após administração intravenosa, 25% da dose foi excretada como metabolitos em 24 horas. No seguimento da suspensão do tratamento com mitotano, este é lentamente libertado dos seus locais de armazenamento na gordura, o que conduziu a semividas terminais no plasma que variaram entre 18 a 159 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos sobre a toxicidade geral do mitotano são limitados.

Não foram realizados quaisquer estudos de toxicidade reprodutiva com mitotano. No entanto, sabe-se que diclorodifeniltricloreto (DDT) e outros análogos bifenil policlorados exercem efeitos nefastos sobre a fertilidade, a gravidez e o desenvolvimento, calculando-se que o mitotano apresente estas mesmas propriedades.

Não foi investigado o potencial genotóxico e carcinogénico do mitotano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho
Celulose microcristalina (E 460)
Macrogol 3350
Sílica coloidal anidra.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Depois da abertura: 1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) quadrado branco opaco com rosca no gargalo contendo 100 comprimidos.

Embalagens com 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento não deve ser manuseado por outras pessoas para além do doente e da pessoa que lhe presta cuidados, com especial recomendação de não manuseamento por parte de mulheres grávidas. As pessoas que prestam cuidados ao doente devem usar luvas descartáveis ao manusearem os comprimidos.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para produtos medicinais citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/273/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de abril de 2004

Data da última renovação: 25 de março de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Itália

ou

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR
RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lysodren 500 mg, comprimidos
mitotano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de mitotano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido.
Frasco de 100 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Devem ser manuseados apenas pelos doentes ou pelas pessoas que prestem cuidados ao doente que usem luvas.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após abertura: 1 ano

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/273/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lysodren (*o Braille aplica-se apenas à embalagem exterior*)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lysodren 500 mg comprimidos mitotano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Traga sempre consigo o Cartão do Doente Lysodren incluído no final deste folheto informativo.

O que contém este folheto:

1. O que é Lysodren e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lysodren
3. Como tomar Lysodren
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lysodren
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lysodren e para que é utilizado

Lysodren é um medicamento antitumoral que contém a substância ativa mitotano.

Este medicamento é utilizado para tratamento dos sintomas dos tumores malignos avançados não operáveis metastáticos ou recorrentes das glândulas suprarrenais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lysodren

Não tome Lysodren

- se tem alergia ao mitotano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar. Não pode amamentar enquanto tomar Lysodren.
- se está sob tratamento com medicamentos que contenham espironolactona (ver "Outros medicamentos e Lysodren").

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Lysodren.

Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se tiver uma lesão (choque, trauma grave), uma infeção ou se adoecer enquanto estiver a tomar Lysodren. Informe o seu médico imediatamente, que pode decidir suspender temporariamente o tratamento.
- se tiver problemas de fígado: informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes sinais e sintomas de problemas do fígado durante o tratamento com Lysodren: comichão, coloração amarela da pele e dos olhos, urina de cor escura e dor ou desconforto na zona superior direita do estômago. O seu médico deve efetuar análises ao sangue para verificar a sua função hepática

antes e durante o tratamento com Lysodren, e como indicado clinicamente. O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Lysodren.

- se tiver problemas graves de rins
- se estiver a tomar quaisquer outros medicamentos abaixo indicados (ver “Outros medicamentos e Lysodren”).
- se tiver problemas ginecológicos tais como hemorragia vaginal, distúrbios menstruais e/ou dor pélvica.

Este medicamento não deve ser manuseado por outras pessoas para além do doente e da pessoa que lhe presta cuidados, com especial recomendação de não manuseamento por parte de mulheres grávidas. As pessoas que prestam cuidados ao doente devem usar luvas descartáveis ao manusearem os comprimidos.

Durante o tratamento com Lysodren

Lysodren pode reduzir temporariamente a quantidade de hormonas produzidas pela sua glândula adrenal (cortisol), mas seu médico irá corrigir isto usando medicação hormonal apropriada (esteroides).

Lysodren pode causar hemorragia que dura mais do que o normal. Se precisar de fazer uma cirurgia ou procedimentos odontológicos durante o tratamento com Lysodren, o seu médico irá fazer exames de sangue para verificar se há riscos de hemorragia prolongada.

Faça-se sempre acompanhar do Cartão do Doente Lysodren fornecido no final deste folheto informativo.

Outros medicamentos e Lysodren

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar ou tiver utilizado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica

Lysodren não deve ser administrado em combinação com medicamentos que contenham espironolactona, um medicamento muitas vezes utilizado como diurético em doenças cardíacas, hepáticas ou renais.

Lysodren pode interferir com diversos outros medicamentos. Por isso, deve sempre informar o seu médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham alguma das seguintes substâncias ativas:

- varfarina ou outros anticoagulantes (espessantes do sangue), utilizados para impedir a formação de coágulos sanguíneos. A dose do seu anticoagulante pode precisar de ajuste.
- antiépiléticos
- rifabutina ou rifampicina, utilizados no tratamento da tuberculose
- griseofulvina, usada no tratamento de infeções fúngicas
- preparações à base de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, etoposido: para tratamento do cancro
- midazolam, usado como sedativo

Lysodren com alimentos e bebidas

Lysodren deve ser tomado, de preferência, durante as refeições que contenham alimentos ricos em gordura, como leite, chocolate, óleo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Lysodren pode prejudicar o feto. Se estiver grávida, pensa que está grávida ou tencionar engravidar, informe sempre o seu médico assim que possível para saber se deve parar ou continuar Lysodren.

Se é uma mulher com potencial para engravidar deve usar um método de contraceção eficaz durante o tratamento com Lysodren, até mesmo depois da interrupção do tratamento, consulte o seu médico.

Devido ao potencial de reações adversas graves no seu bebé, não pode amamentar enquanto estiver a tomar Lysodren e até mesmo depois de interromper o tratamento. Consulte o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lysodren influencia consideravelmente a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Consulte o seu médico.

3. Como tomar Lysodren

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose e administração

A dose inicial habitual para adultos é 2 a 3 g (4 a 6 comprimidos) por dia.

O seu médico poderá iniciar o tratamento a doses mais elevadas, como 4 a 6 g (8 a 12 comprimidos).

Para saber qual a dose mais indicada para tratar a sua doença, o seu médico pode monitorizar regularmente os níveis de Lysodren contidos no seu sangue. O seu médico pode decidir interromper temporariamente o tratamento com Lysodren ou reduzir a dose, caso observe certos efeitos indesejáveis.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose diária inicial de Lysodren é de 1,5 a 3,5 g/m² de área de superfície corporal (esta será calculada pelo médico, em função do peso e da altura da criança). A experiência com doentes desta faixa etária é muito limitada.

Método de administração

Os comprimidos devem ser tomados com um copo de água durante refeições que contenham alimentos ricos em gordura. A dose diária total pode ser administrada em duas ou três tomas.

Se tomar mais Lysodren do que deveria

Informe imediatamente o seu médico se tiver acidentalmente tomado mais Lysodren do que deveria ou se uma criança tiver engolido algum por acidente.

Caso se tenha esquecido de tomar Lysodren

Se omitir involuntariamente uma dose, tome apenas a dose seguinte da forma planeada. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe de imediato o seu médico se observar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Insuficiência suprarrenal: fadiga (cansaço), dor de barriga (abdominal), náuseas (enjoo), vômitos, diarreia, confusão.
- Anemia: palidez cutânea, fadiga (cansaço) muscular, perturbações respiratórias, vertigens especialmente quando em pé.
- Compromisso hepático: coloração amarela da pele e dos olhos, comichão, náuseas (enjoo), diarreia, fadiga (cansaço), urina de cor escura.

- Perturbações neurológicas: perturbações de movimentos e coordenação, sensações anómalas tais como sensação de formigueiro, perdas de memória, dificuldades de concentração, dificuldade em falar, vertigens

Estes sintomas podem revelar complicações para as quais uma medicação específica pode ser apropriada.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com determinada frequência, que é definida da seguinte forma:

- muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis muito frequentes

- vômitos, náuseas (enjoo), diarreia, dores de barriga
- falta de apetite
- sensações anómalas tais como sensação de formigueiro
- perturbações de movimentos e coordenação, vertigens, estados confusionais
- sonolência (sentir sono), fadiga, fraqueza muscular (fadiga dos músculos durante o esforço)
- inflamação (inchaço, calor, dor) da mucosa, erupção cutânea
- perturbações do sangue (tempo de hemorragia prolongado)
- aumento do colesterol, dos triglicéridos (gorduras) e das enzimas do fígado (em análises ao sangue)
- diminuição do número de leucócitos
- aumento do tamanho das mamas nos homens
- insuficiência suprarrenal (pode causar cansaço, dor abdominal, enjoo, vômito e diarreia)

Efeitos indesejáveis frequentes

- tonturas, cefaleias
- perturbações do sistema nervoso periférico: associação de perturbações sensoriais, fraqueza e atrofia muscular, diminuição dos reflexos dos tendões e sintomas vasomotores como eritemas, suores e perturbações do sono
- perturbações mentais (como perdas de memória, dificuldades de concentração)
- perturbações de movimento
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia, com sintomas como palidez da pele e fadiga (cansaço), diminuição das plaquetas (pode haver maior propensão para hematomas e hemorragias)
- hepatite (autoimune) (pode provocar a coloração amarela da pele e dos olhos, urina de cor escura)
- dificuldade de coordenação dos músculos

Frequência desconhecida

- febre
- dor geral
- rubor (vermelhidão), tensão alta ou baixa, sensação de tonturas/vertigens quando se levanta de repente
- aumento da produção de saliva
- perturbações visuais: disfunção visual, visão turva, visão dupla, distorção de imagens, queixas de brilho
- infeção oportunista
- lesões no fígado (podem provocar coloração amarela da pele e dos olhos, urina de cor escura)
- diminuição do ácido úrico em análises ao sangue
- inflamação da bexiga com hemorragia
- presença de sangue na urina, presença de proteínas na urina
- perturbações de equilíbrio
- alteração do paladar
- dificuldade de digestão

- quistos do ovário (com ou sem sintomas tais como dor pélvica, hemorragia vaginal, distúrbio menstrual)
- diminuição de androstenediona (precursor das hormonas sexuais) em análises ao sangue em mulheres
- diminuição de testosterona (hormona sexual) em análises ao sangue em mulheres
- globulina transportadora da hormona sexual (uma proteína que se liga às hormonas sexuais) aumentada em análises ao sangue
- globulina transportadora de corticosteroides aumentada em análises ao sangue
- globulina transportadora de tiroxina aumentada em análises ao sangue
- diminuição de testosterona livre (hormona sexual) em análises ao sangue nos homens
- hipogonadismo masculino (com sintomas como desenvolvimento de seios, diminuição da libido, disfunção erétil, distúrbios da fertilidade)
- reações alérgicas, comichão

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Em crianças e adolescentes foram observados problemas da tiroide, atraso neuro-psicológico no crescimento e um caso de encefalopatia. Foram ainda observados alguns sinais de alterações hormonais (tais como desenvolvimento mamário excessivo em homens e hemorragia vaginal e/ou desenvolvimento mamário precoce em mulheres).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lysodren

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar na embalagem de origem. Após abertura: 1 ano.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo proveniente desse produto deve ser eliminado de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lysodren

- A substância ativa é o mitotano. Cada comprimido contém 500 mg de mitotano.
- Os outros componentes são amido de milho, celulose microcristalina (E 460), macrogol 3350, sílica coloidal anidra.

Qual o aspeto de Lysodren e conteúdo da embalagem

Os comprimidos Lysodren são apresentados sob a forma de comprimidos brancos, biconvexos, redondos e ranhurados.

O Lysodren é fornecido em frascos de plástico de 100 comprimidos.

Titular da autorização de introdução no mercado:

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Espanha
+ 34 93 446 60 00

Fabricante:

Latina Pharma S.p.A.
Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Itália

ou

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

✂-----✂

CARTÃO DO DOENTE LYSODREN

<p>Estou a seguir um tratamento com Lysodren (mitotano)</p> <p>Estou em risco de insuficiência suprarrenal aguda</p> <p>Caso eu necessite de cuidados de emergência, deverão ser tomadas as medidas de precaução adequadas</p>	<p>O nome do meu médico é:</p> <p>.....</p> <p>Telefone:</p> <p>Para informações sobre o medicamento é favor contactar:</p> <p><i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel: + 34 93 446 60 00</i> <i>medinfo-RD@esteve.com</i></p>
---	---