

Nome do medicamento: Lysodren 500 mg comprimidos. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada comprimido contém 500 mg de mitotano. **Forma farmacêutica:** Comprimidos redondos, biconvexos, com uma ranhura numa das faces e a impressão de "BL" sobre "L1" na outra face. **Informações clínicas: Indicações terapêuticas:** Tratamento sintomático de carcinoma adrenocortical (não ressectável, metastizado ou recorrente) avançado (CAA). Não está ainda devidamente estabelecido o efeito de Lysodren sobre o carcinoma adrenocortical não funcional. **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. De facto, a toxicidade neurológica tem sido associada a níveis acima de 20 mg/l, pelo que este limiar não deve ser atingido. Alguns dados sugerem que níveis plasmáticos de mitotano acima de 14 mg/l podem resultar num aumento de eficácia. Os níveis plasmáticos de mitotano acima de 20 mg/l podem estar associados a efeitos indesejáveis graves e não oferecem benefícios adicionais em termos de eficácia. Assim, as concentrações plasmáticas de mitotano deverão ser monitorizadas por forma a ajustar a dose de Lysodren e para evitar atingir níveis tóxicos. 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. 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 poderá ser retomado quando os níveis plasmáticos de mitotano se situarem 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 correcção para a 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.

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.

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.

Método 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. 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.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Lactação. Com a utilização concomitante de espirolactona.

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.

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. Para mais informações acerca da análise das amostras contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou respetivo representante local. *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. 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), especialmente durante os primeiros meses de tratamento ou quando for necessário um aumento da dose. *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. *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. *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. 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 e tal facto deverá ser tido em conta quando a cirurgia for considerada. *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. *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. *Mulheres com potencial para engravidar:* As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com mitotano. *Mulheres pré-menopáusicas:* Quistos do ovário foram observados com maior incidência nesta população. 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. *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. **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. *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, eposido e midazolam, deve ser feita com precaução. *Medicamentos com atividade no sistema nervoso central:* O mitotano pode causar efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso central, quando em concentrações elevadas. 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 corticoesteroides (CBG). Este facto deve ser considerado ao interpretar os resultados das análises hormonais e poderá resultar em ginecomastia. **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. *Infeções e infestações:* **Desconhecido:** Micoses oportunistas; *Doenças do sangue e do sistema linfático:* **Muito frequentes:** Leucopenia, Tempo de hemorragia prolongado; **Frequentes:** Anemia, Trombocitopenia; *Doenças do sistema imunitário:* **Desconhecido:** Reações de hipersensibilidade; *Doenças endócrinas:* **Muito frequentes:** Insuficiência suprarrenal; **Desconhecido:** Deficiência da tiroide, Hipogonadismo (masculino); *Doenças do metabolismo e da nutrição:* **Muito frequentes:** Anorexia, Hipercolesterolemia,

Hipertrigliceridemia; **Desconhecido:** Hipo-uricemia; *Perturbações do foro psiquiátrico:* **Muito frequentes:** Confusão; *Doenças do sistema nervoso:* **Muito frequentes:** Ataxia, Parestesia, Vertigens, Sonolência; **Frequentes:** Debilidade mental, Polineuropatia, Perturbações do movimento, Tonturas, Cefaleia; **Desconhecido:** Perturbações do equilíbrio; *Afeções oculares:* **Desconhecido:** Maculopatia, Toxicidade da retina, Diplopia, Opacidade do cristalino, Afeção visual, Visão turva; *Doenças vasculares:* **Desconhecido:** Hipertensão, Hipotensão ortostática, Eritema; *Doenças gastrointestinais:* **Muito frequentes:** Mucosite, Vômito, Diarreia, Náuseas (enjoos), Desconforto epigástrico; **Desconhecido:** Hipersecreção salivar, Disgeusia, Dispépsia; *Afeções hepáticas:* **Frequentes:** Hepatite autoimune; **Desconhecido:** Doença hepática (hepatocelular/colestática/mista); *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:* **Muito frequentes:** Erupção cutânea; **Desconhecido:** Prurido; *Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:* **Muito frequentes:** Miastenia; *Doenças renais e urinárias:* **Desconhecido:** Cistite hemorrágica, Hematúria, Proteinúria; *Doenças dos órgãos genitais e da mama:* **Muito frequentes:** Ginecomastia; **Desconhecido:** Quisto do ovário; *Perturbações gerais e alterações no local de administração:* **Muito frequentes:** Astenia; **Desconhecido:** Hiperpirexia, Dor generalizada; *Exames complementares de diagnóstico:* **Muito frequentes:** Enzimas do fígado elevadas, Aumento do colesterol no plasma, Aumento dos triglicéridos no plasma; **Desconhecido:** 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); *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. 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. Foi descrita hepatite autoimune em 7% dos doentes, sem qualquer outra informação quanto ao mecanismo. Os níveis das enzimas hepáticas normalizam com a redução da dose de mitotano. Foi notificado um caso de hepatite colestática. Por esta razão, a possibilidade de doença hepática induzida pelo mitotano não pode ser excluída. 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, hemorragias). *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. Hipotireoidismo 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. **Data da revisão do texto: dezembro de 2022.** Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **Medicamento sujeito a receita médica restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Medicamento não participado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado: HRA Pharma Rare Diseases, 200 avenue de Paris, 92320 Chatillon, França. NIF 438 712 333. Representante local: HRA Pharma Iberia, S.L., Sucursal em Portugal; Av. da Liberdade, 110, 1º, 1269-046 Lisboa; Portugal.**