



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-694-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 18 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000501-23-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000501-23-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de HRA PHARMA RARE DISEASES solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento

a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LYSODREN y nombre/s genérico/s MITOTANO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio HRA PHARMA RARE DISEASES .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 05/12/2023 13:52:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/12/2023 13:52:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 05/12/2023 13:52:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 05/12/2023 13:52:27 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2001-000501-23-4

ml

Digitally signed by BISO Nelida Agustina
Date: 2024.01.18 21:40:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.01.18 21:41:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

LYSODREN®

MITOTANO 500 MG

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Mitotano 500 mg

Excipientes:

Almidón de maíz 50 mg

Celulosa microcristalina (E 460) 245 mg

Macrogol 3350 10 mg

Silicio coloidal anhidro 1 mg

POSOLÓGIA: ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura menor a 30°C

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco de boca roscada cuadrado, opaco y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 100 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR, ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: CORDEN PHARMA LATINA S.p.A., Via Murillo, 7, 04013 Sermoneta, Italia.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 01.12.2023 09:53:29

**ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, 76-78 Avenue du Midi,
63800 Cournon d'Auvergne, Francia**

**IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A.,
Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de
HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 12/2022

Firmado digitalmente con  **anmat** :
MARRONE Juan Manuel
Fecha y hora: 30.11.2023 10:15:30

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

LYSODREN®

MITOTANO 500 MG

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Mitotano 500 mg

Excipientes:

Almidón de maíz 50 mg

Celulosa microcristalina (E 460) 245 mg

Macrogol 3350 10 mg

Silicio coloidal anhidro 1 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XX23

INDICACIONES

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo 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.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
María Laura
Fecha y hora: 01.12.2023 09:53:28

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 ≥ 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 ≥ 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 primaria 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%.

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 *Interacción con otros medicamentos*.

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.

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.

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 *Propiedades Farmacodinámicas*). 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.

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 *Advertencias y Precauciones de Empleo*). 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/m²/diarios para niños y adolescentes, con el objetivo de alcanzar 4 g/m²/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 *Advertencias y Precauciones de Empleo*).

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 *Advertencias y Precauciones de Empleo*).

Pacientes de edad avanzada (≥ 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 *Interacción con otros medicamentos*). 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio de este prospecto.

Lactancia (ver sección *Fertilidad, Embarazo y Lactancia*).

No se debe utilizar de forma concomitante con espironolactona (ver sección *Interacción con otros medicamentos*).

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 *Reacciones Adversas*).

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/ y 20 mg/l y evitar reacciones adversas específicas (ver sección *Posología y Forma de Administración*).

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 *Posología y Forma de Administración*).

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 *Reacciones Adversas*).

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 *Reacciones Adversas*). 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 *Reacciones Adversas*).

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 *Interacción con otros medicamentos*).

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 *Interacción con otros medicamentos*).

Mujeres potencialmente fértiles: Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con mitotano (ver sección *Fertilidad, Embarazo y Lactancia*).

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.

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 *Contraindicaciones*).

Warfarina y anticoagulantes del tipo cumarina: Se ha observado que el mitotano acelera el metabolismo de la warfarina mediante la inducción de las enzimas microsomales 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 *Reacciones Adversas*). 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.

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 *Datos Preclínicos de Seguridad*). 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 *Contraindicaciones*), así como una vez finalizado el mismo mientras sigan detectándose niveles de mitotano en plasma.

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.

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.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa		
	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Micosis oportunistas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia Aumento del tiempo de hemorragia	Anemia Trombocitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	Insuficiencia suprarrenal		Afectación tiroidea Hipogonadismo (en hombres)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia		Hipouricemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Confusión		
<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 vasculares</i>			Hipertensión Hipotensión ortostática Rubor
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Mucositis Vómitos Diarrea Náuseas Molestias epigástricas		Hipersecreción salivar Disgeusia Dispepsia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Hepatitis auto inmunitaria	Afectación del hígado (hepatocelular/colestático/mixto)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupciones cutáneas		Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Miastenia		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Cistitis hemorrágica Hematuria Proteinuria
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Ginecomastia		Macroquistes ováricos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Astenia		Hiperpirexia Sensación de dolor generalizada
<i>Exploraciones complementarias</i>	Enzimas hepáticas aumentadas Colesterol en plasma elevado Triglicéridos en plasma elevados		Ácido úrico en sangre disminuido Androstenodiona en sangre disminuida (en mujeres) Testosterona en sangre disminuida (en mujeres) Globulina transportadora de hormona sexual aumentada Testosterona libre disminuida (en hombres)

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 *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

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.

Se han observado efectos similares a los de los estrógenos (como la ginecomastia en pacientes masculinos y el desarrollo de mamas y/o sangrado vaginal en pacientes femeninas).

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 Farmacovigilancia de ANMAT a través de <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

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 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).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura menor a 30°C.

Período de validez: 3 años. Una vez abierto: 1 año

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.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco de boca roscada cuadrado, opaco y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 100 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

ELABORADOR, ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: CORDEN PHARMA LATINA S.p.A., Via Murillo, 7, 04013 Sermoneta, Italia.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, 76-78 Avenue du Midi, 63800 Cournon d'Auvergne, Francia

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 12.2022

Firmado digitalmente con  anmat :
MARRONE Juan Manuel
Fecha y hora: 30.11.2023 10:15:27

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

LYSODREN®

MITOTANO 500 MG

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Mitotano 500 mg

Excipientes:

Almidón de maíz 50 mg

Celulosa microcristalina (E 460) 245 mg

Macrogol 3350 10 mg

Silicio coloidal anhidro 1 mg

POSOLÓGIA: ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco de boca roscada cuadrado, opaco y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 100 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR, ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: CORDEN PHARMA LATINA S.p.A., Via Murillo, 7,
04013 Sermoneta, Italia.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 01.12.2023 09:53:29

**ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, 76-78 Avenue du Midi,
63800 Cournon d'Auvergne, Francia**

**IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A.,
Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de
HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 12.2022

Firmado digitalmente con  **anmat** :
MARRONE Juan Manuel
Fecha y hora: 30.11.2023 10:15:28

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

LYSODREN®

MITOTANO 500 MG

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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.

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:

Firmado digitalmente por: CICILIANI
María Laura
Fecha y hora: 01.12.2023 09:53:28

- si sufre alguna lesión (shock, trauma grave), tiene una infección o sufre alguna enfermedad mientras esté 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 "Otros medicamentos y Lysodren").
- 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.

Otros medicamentos y Lysodren

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 espirolactona, 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
- Rifabutin 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/m² 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.

Avise 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 memoria, 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 vejiga 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)
- reacciones alérgicas, picazón

En niños y adolescentes se han observado problemas tiroideos, neuropsicológicos, retraso en el crecimiento y un caso de encefalopatía. Además, se han observado algunos signos de cambios hormonales (como el desarrollo excesivo de las mamas en hombres y el sangrado vaginal y/o desarrollo temprano de las mamas en mujeres).

Reporte de eventos adversos

Si tiene algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente a través de la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

5. Conservación de Lysodren

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

Conservar en el embalaje original.

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

Conservar en su envase original a una temperatura menor a 30°C.

Período de validez: 3 años. Una vez abierto: 1 año

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.

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco de boca roscada cuadrado, opaco y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 100 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR, ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: CORDEN PHARMA LATINA S.p.A.,
Via Murillo, 7, 04013 Sermoneta, Italia.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, 76-78 Avenue du Midi, 63800 Cournon d'Auvergne, Francia

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 12.2022

Firmado digitalmente con  **anmat** :
MARRONE Juan I. 
Fecha y hora: 30.11.2023 10:15:25
BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

9 de febrero de 2024

DISPOSICIÓN N° 694

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60059

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000501-23-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MITOTANO 500 mg - COMPRIMIDO

676584



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 694

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60059

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: HRA PHARMA RARE DISEASES

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LYSODREN

Nombre Genérico (IFA/s): MITOTANO

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

MITOTANO 500 mg

Excipiente (s)

MACROGOL 3350 10 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 245 mg NÚCLEO 1 ALMIDON DE MAIZ 50 mg NÚCLEO 1 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD BLANCO CONTENIENDO 100 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO PEAD BLANCO CONTENIENDO 100 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 100

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ ABIERTO, VIDA UTIL 1 AÑO
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX23

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CORDEN PHARMA LATINA SPA	VIA MURILLO, 7, 04013 SERMONETA		ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CORDEN PHARMA LATINA SPA	VIA MURILLO, 7, 04013 SERMONETA		ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	76-78 AVENUE DU MIDI, 63800 COURNON D'AUVERGNE		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)
CORDEN PHARMA LATINA SPA	VIA MURILLO, 7, 04013 SERMONETA		ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-----------------------------------	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA
-----------------------	--------------------------	--------------------	----------------------------------------	-----------

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA) - ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000501-23-4



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090