

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lysodren compresse da 500 mg

1 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di mitotano

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

2 FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, biconvesse, rotonde, incise.

Un lato è diviso a metà e l'altro lato ha impresse le lettere "BL" e "L1" su due righe.

3 INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del carcinoma corticosurrenalico avanzato (ACC) (non resecabile, metastatico o recidivo).

L'effetto di Lysodren sul carcinoma corticosurrenale non funzionale non è stato determinato.

3.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto il controllo di uno specialista esperto.

Posologia

Il trattamento degli adulti deve essere iniziato con 2-3 g di mitotano al giorno aumentando progressivamente il dosaggio (ad intervalli di due settimane, ad esempio), fino a quando il livello plasmatico del mitotano ha raggiunto la finestra terapeutica 14 - 20 mg/l.

Se si devono controllare urgentemente i sintomi della sindrome di Cushing in pazienti altamente sintomatici, potrebbe essere necessario somministrare dosi iniziali più elevate, tra 4 - 6 g al giorno, e aumentare più rapidamente la dose giornaliera (ad es., con frequenza settimanale). Generalmente non è raccomandato un dosaggio iniziale superiore ai 6 g al giorno.

Correzioni del dosaggio, monitoraggio e interruzione

La correzione del dosaggio mira a raggiungere una finestra terapeutica (livelli plasmatici di mitotano 14 - 20 mg/l) che garantisca l'uso ottimale di Lysodren con livelli di sicurezza accettabili. A livelli superiori a 20 mg/l è stata infatti associata una tossicità neurologica, pertanto questa soglia non deve essere superata. Alcuni dati suggeriscono che livelli plasmatici di mitotano superiori a 14 mg/l possono aumentare l'efficacia (vedere paragrafo 5.1). Livelli plasmatici di mitotano superiori a 20 mg/l possono essere associati ad effetti indesiderati gravi e non offrono ulteriori benefici in termini di efficacia. I livelli plasmatici di mitotano devono perciò essere monitorati per aggiustare il dosaggio di Lysodren ed impedire che esso raggiunga livelli tossici. Per ulteriori informazioni sulle analisi dei campioni, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente in base al monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano e alla tolleranza clinica, fino a quando i livelli plasmatici di mitotano hanno raggiunto la finestra terapeutica 14 - 20 mg/l. La concentrazione target di mitotano nel plasma viene di solito

raggiunta entro 3 - 5 mesi.

La valutazione dei livelli plasmatici di mitotano deve essere eseguita dopo ogni correzione del dosaggio e ad intervalli frequenti (ad esempio ogni due settimane), fino a che non si è raggiunta la dose di mantenimento ottimale. Il monitoraggio deve essere più frequente (ad esempio ogni settimana) se è stata somministrata una dose iniziale più elevata. Bisogna tenere conto del fatto che le correzioni del dosaggio non producono variazioni immediate nei livelli plasmatici di mitotano (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, a causa dell'accumulo nei tessuti, i livelli plasmatici di mitotano devono essere monitorati con regolarità (ad es. mensilmente) una volta raggiunta la dose di mantenimento.

Il regolare monitoraggio (ad es. ogni due mesi) dei livelli plasmatici di mitotano è necessario anche dopo l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso quando i livelli plasmatici di mitotano saranno compresi fra 14 - 20 mg/L. A causa della prolungata emivita, concentrazioni sieriche significative possono persistere per settimane dopo la cessazione della terapia.

In caso di reazioni avverse gravi, come ad esempio neurotossicità, il trattamento con il mitotano può essere temporaneamente interrotto. In caso di tossicità lieve, il dosaggio deve essere ridotto fino a raggiungere il dosaggio massimo tollerato.

Il trattamento con Lysodren deve essere continuato finché si riscontrano benefici clinici. Se non viene osservato nessun beneficio clinico dopo 3 mesi ad una dose ottimale, si deve sospendere definitivamente il trattamento.

Gruppi di pazienti speciali

Pazienti pediatrici

L'esperienza sull'uso di Lysodren nei bambini è limitata.

La posologia pediatrica del mitotano non è stata bene caratterizzata ma sembra equivalente a quella degli adulti, dopo la correzione per la superficie corporea.

Il trattamento deve essere iniziato con 1,5-3,5 g/m²/die nei bambini e negli adolescenti, con l'obiettivo di raggiungere 4 g/m²/die. I livelli plasmatici di mitotano devono essere monitorati come per gli adulti, prestando particolare attenzione se i livelli plasmatici raggiungono 10 mg/l, dal momento che può essere osservato un rapido aumento nei livelli plasmatici. Il dosaggio deve essere ridotto dopo 2 o 3 mesi secondo i livelli plasmatici di mitotano o in caso di grave tossicità.

Compromissione epatica

Non esiste letteratura sull'uso del mitotano in pazienti con compromissione epatica, quindi i dati non sono sufficienti per raccomandare una dose in questo gruppo. Poiché il mitotano viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si prevede che i livelli di mitotano nel plasma aumentino se la funzionalità del fegato è alterata. L'uso del mitotano in pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica non è raccomandato. In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, deve essere prestata molta attenzione e deve essere eseguito il monitoraggio della funzionalità epatica. In particolare, in questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non esiste letteratura sull'uso del mitotano in pazienti con compromissione renale, quindi i dati non sono sufficienti per raccomandare una dose in questo gruppo. L'uso del mitotano in pazienti con grave compromissione renale non è raccomandato. In casi di compromissione renale da lieve a moderata, deve essere prestata molta attenzione. In particolare, in questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non esiste letteratura sull'uso del mitotano in pazienti anziani, quindi i dati non sono sufficienti per raccomandare una dose in questo gruppo. E' necessario prestare molta attenzione. In questi pazienti il

monitoraggio frequente dei livelli plasmatici di mitotano è particolarmente raccomandato.

Modo di somministrazione

La dose giornaliera totale può essere divisa in due o tre dosi in base alle esigenze dei pazienti. Le compresse devono essere assunte con un bicchier d'acqua durante pasti che contengano alimenti ricchi di grassi (vedere paragrafo 4.5). Si deve raccomandare ai pazienti di non usare compresse con segni di deterioramento e a chi li assiste di indossare guanti monouso quando manipola le compresse.

3.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uso in concomitanza con spironolattone (vedere paragrafo 4.5).

3.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento: prima di iniziare il trattamento con il mitotano le grandi masse metastatiche devono essere chirurgicamente rimosse quanto più possibile per minimizzare il rischio di infarto e di emorragia nel tumore dovuti ad un rapido effetto citotossico del mitotano.

Rischio di insufficienza surrenalica: tutti i pazienti con tumore non funzionale e il 75% dei pazienti con tumore funzionale mostrano segni di insufficienza surrenalica. Di conseguenza, in questi pazienti può essere necessaria terapia sostitutiva steroidea. Poiché il mitotano aumenta i livelli plasmatici delle proteine leganti gli steroidi, per un dosaggio ottimale degli steroidi sostitutivi sono necessarie determinazioni di cortisolo libero e corticotropina (ACTH) (vedere paragrafo 4.8).

Shock, trauma grave o infezione: il mitotano deve essere temporaneamente sospeso immediatamente dopo uno shock, un trauma grave o una infezione, poiché la soppressione surrenale è la sua azione principale. In queste circostanze si devono somministrare steroidi esogeni, poiché la ghiandola surrenale depressa può non iniziare immediatamente a secernere steroidi. A causa di un aumento del rischio di insufficienza corticosurrenalica acuta, i pazienti devono sapere che, in caso di ferite, infezioni o qualsiasi altra malattia concomitante essi devono contattare immediatamente il medico. I pazienti devono sempre portare con sé la scheda paziente di Lysodren fornita insieme al foglio illustrativo che indica che essi sono soggetti ad insufficienza surrenalica e che, in caso di trattamento di emergenza, si devono adottare le misure precauzionali adeguate.

Monitoraggio dei livelli plasmatici: i livelli plasmatici di mitotano devono essere monitorati per aggiustare la dose di mitotano, in particolare se sono considerate necessarie dosi iniziali elevate. Potrebbero essere necessarie correzioni del dosaggio per raggiungere i livelli terapeutici desiderati nella finestra 14 - 20 mg/l ed evitare reazioni avverse specifiche (vedere paragrafo 4.2). Per ulteriori informazioni sulle analisi dei campioni, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Alterazione della funzionalità epatica o renale: non esistono dati sufficienti per supportare l'uso del mitotano in pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica o renale. In pazienti con alterazione della funzionalità epatica o renale lieve o moderata si deve prestare attenzione ed eseguire il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano è particolarmente raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con mitotano è stata osservata epatotossicità. Sono stati osservati casi di danno epatico (epatocellulare, colestatico e misto) e di epatite autoimmune. I valori della funzionalità epatica (livelli di alanina transaminasi [ALT], aspartato transaminasi [AST], bilirubina) devono essere monitorati periodicamente, soprattutto nei primi mesi di trattamento o quando si rende necessario aumentare la dose.

Accumulo del mitotano nei tessuti: il tessuto adiposo può fungere da serbatoio del mitotano, il che causa una emivita prolungata ed un potenziale accumulo di mitotano. Pertanto, nonostante

l'assunzione di una dose costante, i livelli di mitotano possono aumentare. Per questo motivo, il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano (ad es. ogni due mesi) è necessario anche dopo l'interruzione del trattamento, poiché si può verificare un rilascio prolungato di mitotano. Si raccomanda fortemente di prestare attenzione e di eseguire un monitoraggio accurato dei livelli plasmatici di mitotano quando si trattano pazienti in sovrappeso.

Disturbi al sistema nervoso centrale: la somministrazione continua a lungo termine di dosi elevate di mitotano può causare danni cerebrali reversibili e alterazione funzionale. Una valutazione neurologica e comportamentale deve essere eseguita ad intervalli regolari, in particolare quando i livelli plasmatici di mitotano superano 20 mg/l (vedere paragrafo 4.8).

Patologie del sistema emolinfopoietico: tutte le cellule ematiche possono subire gli effetti del trattamento con il mitotano. Leucopenia (compresa la neutropenia), anemia e trombocitopenia sono state riferite frequentemente durante la terapia con il mitotano (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di eritrociti, leucociti e piastrine durante il trattamento con il mitotano.

Tempo di sanguinamento: in pazienti trattati con il mitotano è stato riportato un tempo di sanguinamento prolungato. Di ciò si deve tener conto quando si prende in considerazione un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.8).

Warfarina e anticoagulanti cumarinici: quando si somministra il mitotano a pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, tali pazienti devono essere strettamente monitorati per adeguare la dose degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5).

Sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 e in particolare il citocromo 3A4: il mitotano è un induttore degli enzimi epatici e deve essere usato con attenzione in caso di uso concomitante di medicinali influenzati dal metabolismo epatico (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile: le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con il mitotano (vedere paragrafo 4.6).

Donne in premenopausa: macrocisti ovariche sono state osservate con un'alta incidenza in questa popolazione. Sono stati riportati casi isolati di cisti complicate (torsione annessiale e rottura emorragica della cisti). È stato osservato un miglioramento dopo l'interruzione di mitotano. Le donne devono essere sollecitate a consultare un medico se manifestano sintomi ginecologici quali sanguinamento e/o dolore pelvico.

Pazienti pediatrici: nei bambini e negli adolescenti si può osservare un ritardo neuro-psicologico durante il trattamento con il mitotano. In questi casi, deve essere studiata la funzionalità tiroidea per identificarne un'eventuale alterazione legata al trattamento con il mitotano.

3.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Spironolattone: il mitotano non deve essere somministrato in combinazione con lo spironolattone poiché questo principio attivo può bloccare l'azione del mitotano (vedere paragrafo 4.3).

Warfarina e anticoagulanti cumarinici: è stato riportato che il mitotano accelera il metabolismo della warfarina attraverso il meccanismo dell'induzione enzimatica microsomale epatica, rendendo necessario un aumento della dose di warfarina. Di conseguenza, quando si somministra il mitotano a pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, tali pazienti devono essere strettamente monitorati per un eventuale adeguamento della dose degli anticoagulanti.

Sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450: si è osservato che il mitotano ha un effetto induttivo sugli enzimi del citocromo P450. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 possono essere modificate. In assenza di informazioni sugli isoenzimi P450 specifici coinvolti, si deve fare attenzione quando si prescrivono contemporaneamente sostanze attive metabolizzate in questo modo quali, ad esempio,

anticonvulsivanti, rifabutina, rifampicina, griseofulvina e St. John's wort (*Hypericum perforatum*). In particolare, è stato dimostrato che il mitotano ha un effetto induttivo sul citocromo 3A4, per cui può modificare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo 3A4. Usare cautela nella prescrizione concomitante di principi attivi metabolizzati da questa via metabolica come, ad esempio, sunitinib e midazolam.

Medicinali attivi sul sistema nervoso centrale: ad alte concentrazioni, il mitotano può provocare effetti indesiderati al sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Anche se non sono disponibili informazioni specifiche sulle interazioni farmacodinamiche nel sistema nervoso centrale, questo aspetto deve essere tenuto in conto quando si co-prescrivono medicinali con azione depressiva sul sistema nervoso centrale.

Alimenti ricchi di grassi: i dati con formulazioni diverse di mitotano suggeriscono che la somministrazione con alimenti ricchi di grassi potenziano l'assorbimento di mitotano.

Proteine leganti gli ormoni: è stato dimostrato che il mitotano aumenta i livelli plasmatici delle proteine leganti gli ormoni (ad es., globulina legante gli ormoni sessuali (SBHG) e globulina legante i corticosteroidi (CBG)). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i risultati dei dosaggi ormonali e può provocare ginecomastia.

3.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano anomalie della ghiandola surrenale del feto in seguito all'esposizione al mitotano. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il mitotano. Gli studi eseguiti su animali con sostanze simili hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Lysodren deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se effettivamente necessario e se il beneficio clinico supera chiaramente qualsiasi rischio potenziale per il feto.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento, finché si riscontrano livelli plasmatici di mitotano. Deve essere tenuta in considerazione l'eliminazione prolungata di mitotano dall'organismo dopo la sospensione di Lysodren.

Allattamento

A causa della natura lipofila del mitotano, è probabile che esso venga secreto nel latte. L'allattamento è controindicato mentre si assume il mitotano (vedere paragrafo 4.3) e dopo la sospensione del trattamento, finché si riscontrano livelli plasmatici di mitotano.

3.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lysodren compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Raccomandare ai pazienti ambulatoriali di non guidare veicoli o usare macchinari.

3.8 Effetti indesiderati

I dati di sicurezza sono basati sulla letteratura (soprattutto studi retrospettivi). Più dell'80% di pazienti curati con il mitotano hanno mostrato almeno un tipo di effetti indesiderati. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite in base alla convenzione seguente: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse identificate dai dati in letteratura

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa		
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non nota</i>
<i>Esami diagnostici</i>	Enzimi epatici elevati Colesterolemia aumentata Trigliceridemia aumentata		Uricemia diminuita Ridotto l'androstenedione nel sangue (nelle donne) Ridotto il testosterone nel sangue (nelle donne) Aumento della globulina legante gli ormoni sessuali Ridotto il testosterone libero nel sangue (negli uomini)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Leucopenia Tempo di sanguinamento prolungato	Anemia Trombocitopenia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Atassia Parestesia Vertigine Sonnolenza	Alterazione dello stato mentale Polineuropatia Disturbo del movimento Capogiro Cefalea	Disturbi dell'equilibrio
<i>Patologie dell'occhio</i>			Maculopatia Tossicità retinica Diplopia Opacità del cristallino Disturbo visivo Visione offuscata
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Mucosite Vomito Diarrea Nausea Fastidio epigastrico		Ipersecrezione salivare Disgeusia Dispepsia
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Cistite emorragica Ematuria Proteinuria
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Rash cutaneo		
<i>Patologie del sistema muscoscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Miastenia		
<i>Patologie endocrine</i>	Insufficienza surrenalica		Alterazione della funzionalità tiroidea
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Anoressia Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia		Iporicemia
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			Micosi opportunistica
<i>Patologie vascolari</i>			Iperensione Ipotensione ortostatica Vampate
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla</i>	Astenia		Iperpiressia Dolori generalizzati

<i>sede di somministrazione</i>			
<i>Patologie epatobiliari</i>		Epatite autoimmune	Danno epatico (epatocellulare/colestatico/misto)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Ginecomastia		Macrocisti ovariche
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Confusione		

Descrizione di alcune reazioni avverse

I disturbi gastrointestinali sono quelli riportati più di frequente (dal 10 al 100% dei pazienti) e sono reversibili quando la dose viene ridotta. Alcuni di questi effetti (anoressia) possono costituire il segno caratteristico di un'iniziale alterazione del sistema nervoso centrale.

Gli effetti indesiderati sul sistema nervoso si verificano in circa il 40% dei pazienti. Altri effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale sono stati riportati nella letteratura, quali difetti di memoria, aggressività, sindrome vestibolare centrale, disartria o morbo di Parkinson. Effetti indesiderati gravi sembrano legati all'esposizione cumulativa al mitotano e si verificano con maggior probabilità quando i livelli plasmatici di mitotano sono di 20 mg/l o superiori. A dosi elevate e dopo un uso prolungato, si può verificare un'alterazione della funzionalità cerebrale. Gli effetti indesiderati sul sistema nervoso sono reversibili dopo la sospensione del trattamento con il mitotano e la diminuzione dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 4.4).

I rash cutanei, che sono stati riportati nel 5-25% dei pazienti, non sembrano legati alle dosi.

La leucopenia è stata riportata nell'8-12% di pazienti. Un tempo prolungato di sanguinamento è frequente (nel 90%); anche se il meccanismo esatto di questo effetto non è noto e la sua relazione con il mitotano o con la malattia originale è incerto, se ne deve tener conto quando si prende in considerazione un intervento chirurgico.

Comunemente, l'attività degli enzimi epatici (gamma-GT, aminotransferasi, fosfatasi alcalina) è aumentata. L'epatite autoimmune è stata osservata nel 7% di pazienti senza altre informazioni sul suo meccanismo. I livelli degli enzimi epatici si normalizzano quando la dose di mitotano viene diminuita. È stato registrato un caso di epatite colestatica. Non è quindi da escludere la possibilità di danni epatici indotti dal mitotano.

Donne in premenopausa

Sono state descritte macrocisti ovariche non maligne (con sintomi quali dolore pelvico e sanguinamento).

Pazienti pediatrici

Durante il trattamento con il mitotano si può osservare un ritardo neuro-psicologico. In questi casi, si deve analizzare la funzionalità tiroidea per identificare un'eventuale alterazione della funzionalità tiroidea legata al trattamento con il mitotano. Si possono anche osservare ipotiroidismo e ritardo della crescita. È stato osservato un caso di encefalopatia in un paziente pediatrico cinque mesi dopo l'inizio del trattamento; questo caso è stato considerato correlato a un aumento del livello plasmatico del mitotano, pari a 34,5 mg/l. Dopo sei mesi i livelli plasmatici di mitotano non erano rilevabili e il paziente ha mostrato recupero clinico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

3.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di mitotano può causare alterazioni al sistema nervoso centrale, in particolare se i livelli plasmatici di mitotano sono superiori a 20 mg/l. Per il sovradosaggio di mitotano non è stato determinato nessun antidoto. Il paziente deve essere seguito attentamente, tenendo in considerazione che l'alterazione è reversibile ma che, data la lunga emivita e la natura lipofila del mitotano, possono servire molte settimane per ritornare alla normalità. Altri effetti devono essere trattati sintomaticamente. Data la sua natura lipofila, è probabile che il mitotano non sia dializzabile.

Si raccomanda di aumentare la frequenza del monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotano (ad es. ogni due settimane) in pazienti a rischio di sovradosaggio (ad es. in caso di insufficienza epatica o renale, in pazienti affetti da obesità o in pazienti che abbiano subito un recente calo di peso).

4 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici. codice ATC: L01XX23

Meccanismo di azione

Il mitotano è una sostanza citotossica surrenale attiva, anche se apparentemente può causare anche inibizione surrenale senza distruzione cellulare. Il meccanismo di azione biochimico è sconosciuto. I dati disponibili suggeriscono che il mitotano modifica il metabolismo periferico degli steroidi e inoltre sopprime direttamente la corteccia surrenale. La somministrazione di mitotano altera il metabolismo extra-surrenalico del cortisolo nell'uomo, causando una riduzione dei 17-idrossi corticosteroidi misurabili, anche se i livelli plasmatici di corticosteroidi non diminuiscono. Apparentemente il mitotano causa un aumento della formazione del colesterolo 6-beta-idrossile.

Efficacia clinica

Il mitotano non è stato studiato in un programma di sviluppo clinico completo. Le informazioni cliniche disponibili provengono principalmente da dati pubblicati in pazienti affetti da carcinoma surrenalico inoperabile o metastatico. In termini di sopravvivenza globale, quattro studi concludono che il trattamento con il mitotano non aumenta il tasso di sopravvivenza mentre cinque riscontrano un aumento del tasso di sopravvivenza. Tra questi ultimi, tre studi osservano un simile aumento solo in pazienti in cui il livello plasmatico del mitotano è superiore a 14 mg/l.

I livelli plasmatici del mitotano e la possibile relazione con la sua efficacia sono stati studiati nella sperimentazione FIRM ACT, uno studio randomizzato, prospettico, controllato, in aperto, multicentrico e a gruppi paralleli finalizzato a confrontare l'efficacia di etoposide, doxorubicina e cisplatino più mitotano (EDP/M) rispetto a quella di streptozotocina più mitotano (Sz/M) come trattamento di prima linea in 304 pazienti. L'analisi dei pazienti che hanno raggiunto livelli di mitotano ≥ 14 mg/l almeno una volta in 6 mesi rispetto ai pazienti i cui livelli di mitotano erano < 14 mg/l potrebbe suggerire che pazienti con livelli plasmatici di mitotano ≥ 14 mg/l potrebbero avere un miglioramento del tasso di controllo della malattia (62,9% verso 33,5%; $p < 0,0001$). Tuttavia, questo risultato va considerato con cautela, dal momento che l'esame degli effetti del mitotano non era l'endpoint primario dello studio.

Inoltre, il mitotano provoca uno stato di insufficienza surrenalica che porta alla scomparsa della sindrome di Cushing nei pazienti affetti da carcinoma surrenale secernente e richiede una ormonoterapia sostitutiva.

Pazienti pediatrici

Le informazioni cliniche provengono principalmente da una sperimentazione prospettica (n= 24 pazienti) in bambini e adolescenti dai 5 mesi ai 16 anni al momento della diagnosi (età media: 4 anni) affetti da un tumore primario non resecabile o tumore ricorrente o metastasi; la maggior parte dei

bambini (75%) presentava sintomi endocrini.

Il mitotano è stato somministrato da solo o combinato con chemioterapia con diversi agenti.

Globalmente, l'intervallo libero da malattia è stato di 7 mesi (da 2 a 16 mesi). Vi sono state ricorrenze nel 40% dei bambini; il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato del 49%.

4.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In uno studio eseguito in 8 pazienti affetti da carcinoma surrenalico trattato con 2-3 g al giorno di mitotano, si è osservata una correlazione altamente significativa tra la concentrazione di mitotano nel plasma e la dose totale di mitotano. La concentrazione target di mitotano nel plasma (14 mg/l) è stata raggiunta in tutti i pazienti entro 3-5 mesi e la dose totale di mitotano andava da 283 a 387 g (valore medio: 363 g). La soglia di 20 mg/l è stata raggiunta per quantità cumulative di mitotano di circa 500 g. In un altro studio, 3 pazienti affetti da carcinoma surrenalico hanno assunto Lysodren secondo un protocollo preciso che consentiva l'introduzione rapida di una dose elevata se il prodotto era ben tollerato: 3 g (3 assunzioni) il giorno 1, 4,5 g il giorno 2, 6 g il giorno 3, 7,5 g il giorno 4 e 9 g il giorno 5. Questa dose di Lysodren è stata continuata o diminuita in funzione degli effetti collaterali e dei livelli di mitotano nel plasma. C'è stata una correlazione lineare positiva tra la dose cumulativa di Lysodren e i livelli plasmatici di mitotano. In due dei 3 pazienti, i livelli plasmatici superiori a 14 mg/l sono stati raggiunti entro 15 giorni e in uno di essi livelli superiori a 20 mg/l sono stati raggiunti entro circa 30 giorni. Inoltre, in entrambi gli studi, in alcuni pazienti, i livelli di mitotano nel plasma hanno continuato ad aumentare nonostante il mantenimento o la diminuzione della dose giornaliera di mitotano.

Distribuzione

Dai dati autopsici risulta che il mitotano viene individuato nella maggior parte dei tessuti del corpo e che il tessuto adiposo è il sito primario di immagazzinamento.

Biotrasformazione

Gli studi sul metabolismo nell'uomo hanno identificato l'acido corrispondente, 1,1-(*o,p'*-dicloro-difenil) acido acetico (*o,p'*-DDA), come il metabolita maggiore circolante, insieme a quantità più ridotte di 1,1-(*o,p'*-dicloro-difenil)-2,2 dicloroetene (*o,p'*-DDE) analogo del mitotano. Non è stato trovato mitotano immutato nella bile o nelle urine, dove *o,p'*-DDA predomina, insieme a diversi dei suoi metaboliti idrossilati. Per l'induzione con il citocromo P450, vedere paragrafo 4.5.

Eliminazione

Dopo la somministrazione per via endovenosa, il 25% della dose veniva secreta come metaboliti entro 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento, il mitotano viene lentamente rilasciato dai siti di immagazzinamento nel tessuto adiposo, con emivite plasmatiche terminali comprese tra 18 e 159 giorni.

4.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici sulla tossicità generale del mitotano sono limitati.

Non sono stati eseguiti studi sulla tossicità riproduttiva del mitotano. Tuttavia, è noto che il diclorodifeniltricloroetano (DDT) e altri analoghi bifenili policlorurati hanno effetti deleteri sulla fertilità, sulla gravidanza e sullo sviluppo, e ci si attende che il mitotano condivida queste stesse proprietà.

Il potenziale genotossico e carcinogeno del mitotano non è stato esaminato.

5 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Cellulosa microcristallina (E 460)
Macrogol 3350
Silice colloidale anidra.

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura: 1 anno.

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco opaco quadrato con imboccatura filettata contenente 100 compresse.
Confezione da 1 flacone.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale non deve essere manipolato da persone diverse dal paziente e dal personale sanitario, in particolare non da donne in gravidanza. Il personale sanitario deve indossare guanti monouso quando manipola le compresse.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in conformità alla normativa locale vigente sui medicinali citotossici.

6 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
Francia

7 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/273/001

8 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 2004
Data del rinnovo più recente: 28 aprile 2009

9 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19 gennaio 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km. 2.800
04010 Sermoneta (Latina)
Italia

o

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco