

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lysodren 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg mitotanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé bikonvexní kulaté tablety s půlicí rýhou.

Tablety mají na jedné straně půlicí rýhu a na druhé straně označení „BL“ nad „L1“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba pokročilého (operativně neodstranitelného, metastazujícího nebo recidivujícího) karcinomu kůry nadledvin (ACC).

Vliv Lysodrenu na hormonálně neaktivní karcinom kůry nadledvin nebyl zjišťován.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a prováděna dostatečně zkušeným lékařem.

Dávkování

Léčba má být zahájena u dospělých dávkou 2 – 3 g mitotanu denně a dále má být dávka progresivně zvyšována (např. v dvoutýdenních intervalech), až plazmatická hladina mitotanu dosáhne terapeutického okna 14 – 20 mg/l.

Pokud je úprava symptomů Cushingova syndromu u vysoce symptomatických pacientů urgentní, mohou být potřebné vyšší počáteční dávky mezi 4 – 6 g denně a rychlejší zvyšování denních dávek (např. každý týden). Počáteční dávka vyšší než 6 g/den se obecně nedoporučuje.

Úpravy dávky, monitorování a vysazení

Úprava dávky má za cíl dosažení terapeutického okna (plazmatické hladiny mitotanu 14 – 20 mg/l), což zajišťuje optimální použití přípravku Lysodren s přijatelnou bezpečností. Existují data, která naznačují, že plazmatické hladiny mitotanu nad 14 mg/l mohou vést ke zvýšené účinnosti (viz bod 5.1). Plazmatické hladiny mitotanu nad 20 mg/l mohou být spojeny se závažnými nežádoucími účinky včetně neurologické toxicity a z hlediska účinnosti již nemají další přínos. Proto nemá být tato hodnota překračována a plazmatické hladiny mitotanu mají být monitorovány, aby byla dávka přípravku Lysodren upravena a předešlo se dosažení toxických hladin. Další informace o testování vzorku získáte u držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místního zástupce (viz bod 7).

Dávkování má být upraveno individuálně na základě monitorování plazmatických hladin mitotanu a klinické snášenlivosti, až plazmatické hladiny mitotanu dosáhnou terapeutického okna 14 – 20 mg/l. Cílové plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo během 3 až 5 měsíců.

Plazmatické hladiny mitotanu mají být kontrolovány po každé úpravě dávky a v častých intervalech

(např. každé dva týdny), dokud není dosaženo optimální udržovací dávky. Monitorování má být častější (např. každý týden), je-li použita vyšší počáteční dávka. Je třeba brát v úvahu, že úpravy dávky nevedou k okamžitým změnám plazmatických hladin mitotanu (viz bod 4.4). Dále, vzhledem k tkáňové akumulaci, je třeba pravidelně monitorovat plazmatické hladiny mitotanu (např. každý měsíc) po dosažení udržovací dávky.

Pravidelné monitorování (např. každé dva měsíce) plazmatických hladin mitotanu je také nutné po přerušení léčby. Léčba může být obnovena poté, co plazmatické hladiny mitotanu dosáhnou rozmezí mezi 14 a 20 mg/l. Vzhledem k delšímu biologickému poločasu mohou významné sérové koncentrace přetrvávat po dobu několika týdnů po ukončení léčby.

Pokud se projeví závažné nežádoucí účinky, jako např. neurotoxicita, může být nutné léčbu mitotanem dočasně přerušit. V případě mírné toxicity by dávka měla být snížena, dokud není dosaženo maximální tolerované dávky.

Léčba přípravkem Lysodren má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován její klinický přínos. Pokud po 3 měsících není při optimální dávce pozorován žádný klinický přínos, léčba má být ukončena natrvalo.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Pediatrické dávkování mitotanu není dostatečně stanoveno, ale zdá se, že je obdobné jako u dospělých po korekci dávky na plochu povrchu těla.

Léčba dětí a dospívajících má být zahájena dávkou 1,5 až 3,5 g/m²/den s cílem dosáhnout dávky 4 g/m²/den. Plazmatické hladiny mitotanu mají být monitorovány jako u dospělých, se zvláštní pozorností dosáhnou-li plazmatické hladiny 10 mg/l, protože může dojít k rychlému vzestupu plazmatických hladin. Po 2 až 3 měsících může být dávka snížena podle plazmatických hladin mitotanu nebo v případě závažné toxicity.

Poškození jater

S užíváním mitotanu nejsou u pacientů s jaterním poškozením zkušenosti, takže pro doporučené dávkování u této skupiny pacientů jsou nedostatečné údaje. Jelikož je mitotan metabolizován hlavně játry, lze očekávat, že při poškození jaterních funkcí bude jeho plazmatická koncentrace zvýšená. Podávání mitotanu pacientům se závažným poškozením jater se nedoporučuje. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater je třeba opatrnosti a je třeba provádět monitorování jaterních funkcí. U těchto pacientů se zvlášť doporučuje sledování plazmatických hladin mitotanu (viz bod 4.4).

Poškození ledvin

U pacientů s poškozením ledvin nejsou s užíváním mitotanu zkušenosti, takže pro doporučené dávkování u této skupiny pacientů jsou nedostatečné údaje. Podávání mitotanu pacientům se závažným poškozením ledvin se nedoporučuje; u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin je třeba postupovat opatrně. U těchto pacientů se zvlášť doporučuje sledování plazmatických hladin mitotanu (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

U starších pacientů nejsou s užíváním mitotanu zkušenosti, takže pro doporučené dávkování u této skupiny pacientů jsou nedostatečné údaje. U těchto pacientů je nutno postupovat opatrně a zejména se doporučuje časté monitorování plazmatických hladin mitotanu.

Způsob podání

Celková denní dávka může být rozdělena do dvou nebo tří dávek, podle vhodnosti pro pacienta. Tablety je nutno užívat s potravou obsahující hojně tuku a zapíjet je sklenicí vody (viz bod 4.5). Pacienti musí být poučeni, aby neužívali tablety se známkami poškození, a ošetřující personál má při

manipulaci s tabletami používat rukavice k jednomu použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6)

Současné podávání spironolaktonu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby: Metastázy s velkým rozměrem mají být před zahájením léčby mitotánem chirurgicky odstraněny v co největším rozsahu, aby se minimalizovalo nebezpečí infarktu a krvácení v tumoru následkem rychlého cytotoxického účinku mitotanu.

Nebezpečí adrenální insuficience: Všichni pacienti s hormonálně neaktivním tumorem a 75 % pacientů s hormonálně aktivním tumorem vykazují známky nedostatečnosti nadledvin. U těchto pacientů může být proto nutná substituce steroidů. Jelikož mitotan zvyšuje plazmatickou koncentraci proteinů vázajících steroidy, je třeba k optimální substituci steroidů stanovovat volný kortizol a kortikotropin (ACTH) (viz bod 4.8). Častěji se vyskytuje glukokortikoidní insuficience, ale může být přidružena i insuficience mineralokortikoidů a může být nutné odpovídajícím způsobem upravit substituci steroidů.

Šok, vážné trauma nebo infekce: V případě šoku, vážného traumatu nebo infekce je třeba mitotan okamžitě dočasně vysadit, protože jeho primárním působením je potlačení funkce nadledvin. V této situaci mají být podávány exogenní steroidy, protože suprimovaná nadledvina nemusí okamžitě začít steroidy vylučovat. Vzhledem ke zvýšenému nebezpečí akutní adrenokortikální nedostatečnosti je třeba pacienta poučit, aby v případě poranění, infekce nebo jiné nemoci neprodleně kontaktoval lékaře. Pacient má u sebe nosit kartičku pacienta užívajícího Lysodren, dodávanou spolu s příbalovou informací, která informuje, že je náchylný k adrenální insuficienci a že v případě urgentní péče je třeba přijmout adekvátní preventivní opatření.

Sledování hladiny léčiva v plazmě: Plazmatické hladiny mitotanu mají být monitorovány, aby byla správně nastavena dávka mitotanu, zvláště pokud jsou pokládány za nezbytné vysoké počáteční dávky. K dosažení žádaných terapeutických hladin v rozmezí mezi 14 a 20 mg/l a k zabránění specifickým nežádoucím účinkům mohou být nutné úpravy dávky (viz bod 4.2). Další informace o testování vzorku získáte u držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místního zástupce (viz bod 7).

Poškození jater a ledvin: Pro doporučení k podávání mitotanu pacientům se závažným poškozením jater nebo ledvin nejsou k dispozici dostatečná data. U pacientů s mírným nebo středně závažným poškozením jater nebo ledvin je nutno postupovat opatrně a důrazně se doporučuje monitorování plazmatických hladin mitotanu (viz bod 4.2).

U pacientů léčených mitotánem byla pozorována hepatotoxicita. Byly pozorovány případy poškození jater (hepatocelulární, cholestatické a smíšené) a autoimunitní hepatitida. Je třeba pravidelně provádět testy jaterních funkcí (hladiny alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST], bilirubinu a alkalické fosfatázy [ALP]), a to zejména během prvních měsíců léčby nebo při navyšování dávky. Pokud jsou AST a/nebo ALT zvýšeny > 5 ULN nebo ALP či bilirubin > 2 ULN, existuje riziko poškození/selhání jater. V takovém případě má být léčba přípravkem Lysodren přerušena. Léčba může být obnovena podle uvážení lékaře v závislosti na závažnosti příhody a také na klinickém stavu pacienta.

Poruchy metabolismu a výživy: Bez ohledu na dávkování přípravku Lysodren mají být pravidelně monitorovány hladiny triacylglycerolů, zejména u pacientů s dyslipidemií nebo s rizikem jejího vzniku (jako je metabolický syndrom, abúzus alkoholu, strava s vysokým obsahem tuků...). V případě závažné hypertriacylglycerolemie lze zvážit léčbu snižující hladinu triacylglycerolů a přerušení

podávání přípravku Lysodren, protože je potenciální příčinou akutní pankreatitidy.

Tkáňová akumulace mitotanu: Mitotan se může hromadit v tukové tkáni, což má za následek prodloužený poločas a potenciální akumulaci mitotanu. Následně, navzdory konstantní dávce, může hladina mitotanu vzrůst. Proto je také nutné monitorování plazmatických hladin mitotanu (např. každé dva měsíce) po přerušení léčby, protože může dojít k prodlouženému uvolňování mitotanu. Při léčbě pacientů s nadváhou a pacientů s nedávným ztrátou tělesné hmotnosti se důrazně doporučuje opatrnost a pečlivé monitorování plazmatických hladin mitotanu.

Poruchy centrální nervové soustavy: Dlouhodobé soustavné užívání vysokých dávek mitotanu může vést k reverzibilnímu poškození mozku a poruchám jeho funkce. V pravidelných intervalech je proto třeba provádět behaviorální a neurologické vyšetření, zvláště v případech, kdy plazmatická hladina mitotanu převyšuje 20 mg/l (viz bod 4.8).

Poruchy krve a lymfatického systému: Léčbou s použitím mitotanu mohou být ovlivněny všechny krevní buňky. V průběhu léčby mitotanem byly často hlášeny výskyty leukopenie (včetně neutropenie), anémie a trombocytopenie (viz bod 4.8). Počty erytrocytů, leukocytů a trombocytů mají být v průběhu léčby mitotanem monitorovány.

Krvácivost: U pacientů léčených mitotanem byla hlášena prodloužená krvácivost. U některých pacientů může být *in vitro* doba krvácení normální, ale s patologickou agregací trombocytů vyvolanou adenosindifosfátem (ADP). To je třeba vzít v úvahu při zvažování chirurgického výkonu (viz bod 4.8).

Warfarin a kumarinová antikoagulancia: Při podávání mitotanu pacientům, kteří užívají kumarinová antikoagulancia, musí být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na možnou nutnost změny dávkování antikoagulancia (viz bod 4.5).

Látky metabolizované prostřednictvím cytochromu P450 a především cytochromu 3A4: Mitotan je induktor hepatálních enzymů a je třeba opatrnosti, podává-li se současně s léčivý, která jsou ovlivňována hepatálním metabolismem (viz bod 4.5).

Premenopauzální ženy: U této skupiny pacientek byla zaznamenána vyšší incidence benigních ovariálních makrocyst, často bilaterálních a mnohočetných. Ovariální makrocysty mohou být symptomatické (např. pánevní bolest nebo diskomfort, vaginální krvácení nebo poruchy menstruace) nebo asymptomatické. Byly hlášeny ojedinělé případy komplikovaných cyst (torze adnex a ruptura hemoragické cysty). Bylo pozorováno zlepšení po přerušení léčby mitotanem. Pokud se u žen vyskytnou gynekologické příznaky jako krvácení a/nebo bolest v oblasti pánve, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc. U premenopauzálních žen léčených mitotanem se doporučuje pravidelné ultrazvukové vyšetření vaječníků.

Pediatrická populace: U dětí a dospívajících může být při léčbě mitotanem pozorována neuropsychická retardace. V takovém případě je třeba vyšetřit funkci štítné žlázy, aby se zjistilo, zda v důsledku užívání mitotanu nedošlo k jejímu poškození.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Spironolakton: Mitotan se nesmí podávat v kombinaci se spironolaktonem, protože tato léčivá látka může působení mitotanu blokovat (viz bod 4.3).

Warfarin a kumarinová antikoagulancia: Jsou hlášeny případy, kdy mitotan akceleroval metabolismus warfarinu indukcí jaterních mikrosomálních enzymů, což vedlo k nutnosti zvýšení dávky warfarinu. Proto musí být pacienti užívající antikoagulancia kumarinového typu při podávání mitotanu důkladně sledováni s ohledem na možnou nutnost změny dávkování antikoagulancia.

Látky metabolizované prostřednictvím cytochromu P450: Je prokázáno, že mitotan má indukční efekt na enzymy cytochromu P450. Proto se u látek metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P450 mohou změnit jejich plazmatické koncentrace. Chybějí-li informace o konkrétním zúčastněném

izoenzymu P450, je třeba opatrnosti, jsou-li současně předepisovány léčivé látky metabolizované touto cestou, jako jsou například antikonvulziva, rifabutin, rifampicin, griseofulvin nebo extrakt z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Ukázalo se, že mitotan má především indukční účinek na cytochrom 3A4. Proto mohou být plazmatické koncentrace látek metabolizovaných prostřednictvím cytochromu 3A4 modifikovány. Je třeba dávat pozor při současném předepisování léčivých látek metabolizovaných touto cestou, mimo jiné např. sunitinibu, etoposidu a midazolamu a při současném podávání s mitotaniem je třeba dávku odpovídajícím způsobem upravit. Indukce enzymů bude pravděpodobně přetrvávat i po ukončení léčby mitotaniem.

Léčivé přípravky s vlivem na centrální nervový systém: Mitotan ve vysokých koncentracích může vyvolat nežádoucí účinky v centrální nervové soustavě (viz bod 4.8). O farmakodynamických interakcích v centrální nervové soustavě nejsou sice konkrétní informace, nicméně je třeba mít tuto skutečnost na paměti, je-li současně předepisován léčivý přípravek s tlumivým účinkem na centrální nervovou soustavu.

Potrava bohatá na tuk: Data získaná z různých přípravků mitotanu svědčí o tom, že společné podávání s potravou bohatou na tuky zvyšuje vstřebávání mitotanu.

Hormon vázající protein: Bylo prokázáno, že mitotan zvyšuje plazmatickou hladinu proteinů vážících hormony (např. globulinu vážícího pohlavní hormony (SBGH) a globulinu vážícího kortikosteroidy (CBG)). To je třeba brát v úvahu při interpretaci výsledků hormonálních testů; může to mít za následek gynekomastii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z omezeného počtu případů, kdy byl mitotan podáván těhotným ženám, ukazují, že po expozici mitotanu došlo k abnormalitám na nadledvinách plodu. Mitotan byl zjištěn v pupečníkové krvi plodu. Těhotné ženy mají být upozorněny na možné riziko pro plod. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s mitotaniem prováděny. Podobné látky ve studiích na zvířatech vykazovaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Užívání přípravku Lysodren se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po ukončení léčby, dokud jsou zjistitelné plazmatické hladiny mitotanu, což může trvat několik měsíců. Je třeba mít na paměti, že po vysazení Lysodrenu se mitotan z těla vylučuje delší dobu (viz bod 5.2).

Kojení

Vzhledem k lipofilní povaze mitotanu je pravděpodobné, že se bude vylučovat do mateřského mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte, je kojení kontraindikováno během užívání mitotanu (viz bod 4.3) a po vysazení léčby, dokud je zjistitelná plazmatická hladina mitotanu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lysodren má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Ambulantní pacienti musí být upozorněni, že nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Data týkající se bezpečnosti jsou založena na literárních údajích (hlavně na retrospektivních studiích). U více než 80 % pacientů léčených mitotaniem se objevil nejméně jeden typ nežádoucích účinků. Níže uvedené nežádoucí účinky se klasifikují podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů. Skupiny podle četnosti výskytu jsou definovány dle následujícího pravidla: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině vytvořené podle četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté	Časté	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>			Oportunní infekce
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Leukopenie Prodloužená doba krvácení	Anémie Trombocytopenie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivní reakce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Adrenální insuficience		Porucha funkce štítné žlázy Hypogonadismus (u mužů)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Snížená chuť k jídlu Hypercholesterolemie Hypertriacylglycerolemie		Hypourikemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Stavy zmatenosti		
<i>Poruchy nervové soustavy:</i>	Ataxie Parestezie Vertigo Somnolence	Mentální porucha Polyneuropatie Poruchy hybnosti Závratě Bolest hlavy	Porucha rovnováhy
<i>Poruchy oka</i>			Makulopatie Retinální toxicita Diplopie Zakalení čočky Poruchy vidění Rozmazané vidění
<i>Cévní poruchy</i>			Hypertenze Ortostatická hypotenze Zrudnutí kůže
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Mukozitida Zvracení Průjem Nauzea Diskomfort v oblasti epigastria		Hypersalivace Dysgeuzie Dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Autoimunitní hepatitida	Poškození jater (hepatocelulární/cholestatické/smíšené)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Kožní vyrážka		Pruritus
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myastenie		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Hemoragická cystitida Hematurie Proteinurie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Gynekomastie		Ovariální makrocysty
<i>Celkové poruchy a</i>	Astenie		Hyperpyrexie

<i>reakce v místě aplikace</i>			Generalizovaná bolest
<i>Vyšetření</i>	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi		Snížená koncentrace kyseliny močové v krvi Snížená hladina androstenedionu v krvi (u žen) Snížená hladina testosteronu v krvi (u žen) Zvýšená hladina globulinu vázajícího sexuální hormony Snížená hladina volného testosteronu v krvi (u mužů) Zvýšená hladina globulinu vázajícího kortikosteroidy Zvýšená hladina globulinu vázajícího tyroxin

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastěji jsou hlášeny gastrointestinální poruchy (10 až 100 % pacientů), které při snížení dávky ustupují. Některé z nich (anorexie) mohou být známkou počínajícího poškození centrální nervové soustavy.

Nežádoucí účinky na nervovou soustavu se vyskytují přibližně u 40 % pacientů. V literatuře se uvádějí i další nežádoucí účinky na centrální nervovou soustavu, například poruchy paměti, agresivita, centrální vestibulární syndrom, dysartrie nebo parkinsonský syndrom. Zdá se, že závažné nežádoucí účinky jsou vázány na kumulativní expozici mitotanu a nejvyšší pravděpodobnost výskytu je při plazmatických hladinách 20 mg/l a vyšších. Při vysokých dávkách a po déletrvajícím užívání může dojít k poškození mozku. Nežádoucí účinky na nervovou soustavu ustoupí po skončení léčby mitotanem a poklesu jeho hladiny v plazmě (viz bod 4.4).

Kožní exantémy, které jsou hlášeny u 5 až 25 % pacientů, zřejmě nevykazují závislost na dávce.

Leukopenie je hlášena u 8 až 12 % pacientů. Prodloužená doba krvácivosti se zdá být častým nálezem (90 %): přesný mechanismus tohoto jevu sice není znám a jeho vztah k mitotanu nebo k základnímu onemocnění je nejistý, nicméně je třeba jej vzít v úvahu, je-li zvažována operace.

Aktivita jaterních enzymů (gama-GT, aminotransferáza, alkalická fosfatáza) je často zvýšená. Hladiny jaterních enzymů se obvykle normalizují, když se dávka mitotanu sníží, dávkování se dočasně přeruší nebo ukončí. Avšak autoimunitní hepatitida byla hlášena u 7 % pacientů bez bližších informací o jejím mechanismu. Velmi vzácně byly pozorovány závažné případy poškození jater (akutní jaterní selhání a jaterní encefalopatie).

Hypogonadismus: U mužů byl popsán hypogonadismus (s příznaky jako je gynekomastie, snížené libido, erektilní dysfunkce, poruchy fertility).

Premenopauzální ženy

Byly popsány benigní ovariální makrocysty (symptomatické jako bolest v oblasti pánve, vaginální krvácení, poruchy menstruace nebo asymptomatické).

Pediatrická populace

Při léčbě mitotanem je někdy pozorována neuropsychická retardace. V takovém případě je třeba vyšetřit funkci štítné žlázy, aby se zjistilo, zda v důsledku užívání mitotanu nedošlo k jejímu

poškození. Může být rovněž pozorována hypothyreóza a zpomalení růstu. U jednoho pediatrického pacienta byla pět měsíců po zahájení léčby pozorována encefalopatie. Tento případ byl považován za související se zvýšenou hladinou plazmatického mitotanu 34,5 mg/l. Po uplynutí šesti měsíců již plazmatická hladina mitotanu nebyla detekovatelná a pacient se klinicky zotavil.

Byly pozorovány účinky podobné účinkům estrogenů (jako je gynekomastie u mužů a vývoj prsů a/nebo vaginální krvácení u pacientek).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Předávkování mitotanem může vést k poškození centrální nervové soustavy, zvláště překračuje-li plazmatická hladina mitotanu hodnotu 20 mg/l. Při předávkování mitotanem nejsou stanovena žádná osvědčená antidota. Je třeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Lysodren. Pacienta je třeba pečlivě sledovat; poškození je sice reverzibilní, ale při dlouhém poločasu mitotanu a jeho lipofilní povaze může návrat do normálu trvat týdny. Další účinky je třeba léčit symptomaticky. Vzhledem k jeho lipofilní povaze nelze mitotan pravděpodobně odstranit dialýzou.

Doporučuje se zvyšovat frekvenci monitorování plazmatické hladiny mitotanu (například každé dva týdny) u pacientů s rizikem předávkování (například v případě poškození ledvin nebo jater, obězních pacientů nebo pacientů s nedávným poklesem tělesné hmotnosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX23

Mechanismus účinku

Mitotan je léčivá látka s cytotoxickým účinkem na nadledviny, i když zřejmě může také vyvolat adrenální inhibici bez buněčné destrukce. Biochemický mechanismus jeho působení není znám. Dostupné údaje naznačují, že mitotan modifikuje periferní metabolismus steroidů a také přímo potlačuje kůru nadledvin. Podávání mitotanu mění u lidí extraadrenální metabolismus kortizolu, což vede k poklesu měřitelných 17-hydroxykortikosteroidů, přičemž ale koncentrace kortikosteroidů v plazmě neklesají. Mitotan zřejmě způsobuje zvýšení tvorby 6-betahydroxycholesterolu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Mitotan nebyl studován v žádném rozsáhlém klinickém výzkumném programu. Dostupné klinické údaje vycházejí hlavně z publikovaných údajů o pacientech s neoperabilním nebo metastazujícím karcinomem nadledvin. Pokud jde o celkové přežívání, dochází se ve čtyřech studiích k závěru, že léčba mitotanem míru přežití nezvyšuje, zatímco v pěti jiných studiích naopak míra přežívání roste. Ve třech z těchto pěti studií se dochází k závěru, že ke zvýšení míry přežití dochází pouze u těch pacientů, u kterých plazmatická hladina mitotanu převyšuje hodnotu 14 mg/l.

Možná souvislost plazmatických hladin mitotanu a jeho účinnosti byla studována v klinickém hodnocení FIRM ACT. Šlo o randomizovanou, prospektivní, kontrolovanou, otevřenou, multicentrickou studii s paralelními skupinami, jejímž úkolem bylo porovnat účinek etoposidu, doxorubicinu a cisplatinu s mitotanem (EDP/M) oproti streptozotocinu s mitotanem (Sz/M) v léčbě první linie u 304 pacientů. Výsledky analýzy pacientů, kteří dosáhli hladin mitotanu ≥ 14 mg/l alespoň jednou za 6 měsíců, versus pacientů, jejichž hladiny mitotanu byly < 14 mg/l, naznačují, že pacienti s plazmatickou hladinou mitotanu ≥ 14 mg/l mohou mít lepší hodnoty zvládnutí onemocnění (62,9 %

versus 33,5 %; $p < 0,0001$). S tímto zjištěním je však potřeba nakládat opatrně, neboť vyšetření účinků mitotanu nebylo primárním cílem této studie.

Kromě toho mitotan navozuje nedostatečnost nadledvin, která vede ke zmizení Cushingova syndromu u pacientů s hormonálně aktivním karcinomem nadledvin a vede k nutnosti podávání substituční terapie.

Pediatrická populace

Klinické informace pocházejí hlavně z prospektivní studie ($n = 24$ pacientů) u dětí a dospívajících ve věku při stanovení diagnózy od 5 měsíců do 16 let (medián věku: 4 roky), které měly neresekovatelný primární tumor či u kterých došlo k recidivě tumoru či měly metastázy; většina dětí (75 %) měla endokrinní příznaky. Mitotan byl podáván samotný nebo v kombinaci s chemoterapií s různými látkami. Celkově činil interval bez nemoci 7 měsíců (2 až 16 měsíců). Recidiva se projevila u 40 % dětí, 5letá míra přežití byla 49 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

V rámci jedné studie s 8 pacienty s karcinomem nadledvin léčenými denní dávkou 2 až 3 g mitotanu byla zjištěna vysoce významná korelace mezi celkovou dávkou mitotanu a jeho koncentrací v plazmě. Cílové koncentrace mitotanu v plazmě (14 mg/l) bylo u všech pacientů dosaženo během 3 až 5 měsíců a celková dávka mitotanu byla v rozmezí 283 až 387 g (hodnota mediánu: 363 g). Prahové hodnoty 20 mg/l bylo dosaženo při kumulativních množstvích mitotanu zhruba 500 g. Při jiné studii dostávali tři pacienti s karcinomem nadledvin Lysodren podle přesného protokolu, který dovoľoval rychlé zavedení vysoké dávky, pokud byl přípravek dobře snášen: 1. den 3 g (ve 3 dávkách), 2. den 4,5 g, 3. den 6 g, 4. den 7,5 g a 5. den 9 g. Tato dávka Lysodrenu byla udržována nebo snižována v závislosti na nežádoucích účincích a hladině mitotanu v plazmě. Existovala pozitivní lineární korelace mezi kumulativní dávkou Lysodrenu a koncentrací mitotanu v plazmě. U 2 ze 3 pacientů bylo během 15 dnů dosaženo plazmatických hladin více než 14 mg/l a u jednoho z nich bylo dosaženo během přibližně 30 dnů hladin nad 20 mg/l. Navíc, v obou studiích se plazmatické hladiny mitotanu u některých pacientů dále zvyšovaly, přestože denní dávka mitotanu byla stejná nebo nižší.

Distribuce

Pitevní údaje od pacientů ukazují, že se mitotan vyskytuje ve většině tkání těla, přičemž primárním místem ukládání je tuk.

Biotransformace

Studie metabolismu u člověka prokázaly, že hlavním cirkulujícím metabolitem je příslušná kyselina, kyselina 1,1-(o,p'-dichlorodifenyl) octová (o,p'-DDA), společně s menším množstvím 1,1-(o,p'-dichlorodifenyl)-2,2 dichloroethenu (o,p'-DDE), analogu mitotanu. Ve žluči ani v moči nebyl zjištěn žádný nezměněný mitotan; zde převládá o,p'-DDA společně s několika svými hydroxylovanými metabolity. Pokud jde o indukci cytochromu P450, viz bod 4.5.

Eliminace

Po nitrožilním podání bylo do 24 hodin vyloučeno 25 % dávky ve formě metabolitů. Po vysazení léčby se mitotan pozvolna uvolňoval z tuku, kde byl uložen, takže zaznamenaný terminální poločas v plazmě byl v rozmezí 18 až 159 dnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o celkové toxicitě mitotanu jsou omezené.

Žádné studie reprodukční toxicity nebyly s mitotanem provedeny. Jsou ovšem známy výrazné negativní dopady dichlorodifenyltrichlorethanu (DDT) a dalších analogů polychlorovaných bifenylů na fertilitu, těhotenství a vývoj, a u mitotanu lze očekávat podobné vlastnosti.

Genotoxický ani kancerogenní potenciál mitotanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Makrogol 3350
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hranatá neprůhledná bílá HDPE lahvička se závitovým hrdlem obsahující 100 tablet.
Balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S tímto léčivým přípravkem nesmí zacházet jiné osoby než pacient a osoby pacienta ošetřující, zvláště ne těhotné ženy. Ošetřující osoba má při zacházení s tabletami nosit jednorázové rukavice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/04/273/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. dubna 2004

Datum posledního prodloužení: 25. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Latina Pharma S.p.A.

Via del Murillo, 7

04013 Sermoneta

Itálie

nebo

Centre Specialities Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz přílohu I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA
ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lysodren 500mg tablety
mitotan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 500 mg mitotanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tableta.
Lahvička se 100 tabletami.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Manipulovat s ním smějí pouze pacienti nebo ošetřující osoby s rukavicemi na jedno použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření: 1 rok

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Jakýkoli nepoužitý přípravek či odpadní materiál by měl být likvidován podle místních předpisů.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/273/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lysodren (*Braillovo písmo je použito jen na vnější krabičce*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lysodren 500 mg tablety mitotan

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kartičku pacienta užívajícího Lysodren, která je na konci této příbalové informace, mějte vždy při sobě.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Lysodren a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lysodren užívat
3. Jak se Lysodren užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lysodren uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lysodren a k čemu se používá

Lysodren je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku mitotan.

Tento lék se používá k léčbě příznaků pokročilého neoperabilního, metastázujícího nebo recidivujícího maligního nádoru nadledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lysodren užívat

Neužívejte Lysodren

- Jestliže jste alergický(á) na mitotan nebo na kteroukoli další složku přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud kojíte. Pokud užíváte Lysodren, nesmíte kojit.
- Pokud jste léčen(a) léky obsahujícími spironolakton (viz „Další léčivé přípravky a Lysodren“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lysodren se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sdělte svému lékaři, pokud se na Vás vztahuje některé z následujících:

- Jste-li poraněn(a) (máte šok, těžký úraz), máte infekci anebo máte-li jakoukoli nemoc, když užíváte Lysodren. Oznamte to svému lékaři okamžitě, možná se rozhodne dočasně přerušit léčbu.
- Pokud máte problémy s játry: Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během léčby přípravkem Lysodren rozvinuly kterékoli z následujících známek a příznaků poruchy jater: svědění, žluté oči nebo kůže, tmavá moč a bolest nebo nepříjemný pocit v oblasti horní poloviny břicha. Váš lékař by Vám měl před léčbou přípravkem Lysodren a během ní udělat krevní testy kvůli kontrole jaterních funkcí, a dále podle klinické potřeby. Váš lékař může rozhodnout o přerušení léčby přípravkem Lysodren.

- Pokud máte těžkou poruchu funkce ledvin.
- Pokud jste léčen(a) kterýmkoliv z léků uvedených níže (viz „Další léčivé přípravky a Lysodren“).
- Pokud máte gynekologické problémy jako vaginální krvácení, poruchy menstruace a/nebo bolest v oblasti pánve.

S tímto lékem smí zacházet pouze pacient a osoby pacienta ošetřující, zvláště s ním nesmějí zacházet těhotné ženy. Ošetřující osoba by měla při zacházení s tabletami nosit jednorázové rukavice.

Během léčby přípravkem Lysodren

Přípravek Lysodren může dočasně snížit množství hormonů produkovaných nadledvinami (kortizolem), ale lékař to upraví pomocí vhodných hormonálních léků (steroidů).

Přípravek Lysodren může způsobit krvácení, které trvá déle než obvykle. Pokud musíte během léčby přípravkem Lysodren podstoupit chirurgický výkon nebo stomatologický výkon, lékař Vám provede krevní testy, aby zkontroloval riziko dlouhodobého krvácení.

Kartičku pacienta užívajícího Lysodren, která je na konci této příbalové informace, mějte vždy při sobě.

Další léčivé přípravky a Lysodren

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Lysodren nesmíte užívat společně s léky obsahujícími spironolakton, který je často používán jako diuretikum u srdečních, jaterních či ledvinových onemocnění.

Lysodren se může vzájemně ovlivňovat s několika léky. Proto musíte informovat svého lékaře, zda užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- Warfarin nebo jiná antikoagulancia (k ředění krve), používaná k prevenci krevních sraženin. Dávka antikoagulancia, kterou užíváte, bude možná muset být upravena.
- Antiepileptika (přípravky k léčbě epilepsie)
- Rifabutin nebo rifampicin, používané při léčbě tuberkulózy.
- Griseofulvin užívaný k léčbě plísňových infekcí.
- Rostlinné přípravky obsahující extrakt z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*).
- Sunitinib, etoposid: k léčbě rakoviny.
- Midazolam, užívaný ke zklidnění.

Lysodren s jídlem a pitím:

Lysodren by měl být nejlépe užíván s potravou obsahující hojně tuku, jako je např. mléko, čokoláda, olej.

Těhotenství, kojení a plodnost

Lysodren může být škodlivý pro plod. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to co nejdříve svému lékaři, abyste věděla, zda máte přípravek Lysodren vysadit nebo v léčbě pokračovat. Pokud můžete otěhotnět, měla byste během léčby Lysodrenem, a dokonce i po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Požádejte svého lékaře o radu.

Kvůli možnému výskytu závažných nežádoucích reakcí u kojeného dítěte během užívání přípravku Lysodren a dokonce i po jeho vysazení nesmíte kojit. Požádejte svého lékaře o radu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Lysodren má výrazný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Požádejte svého lékaře o radu.

3. Jak se Lysodren užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá počáteční dávka pro dospělé je 2 až 3 g (4 až 6 tablet) denně.

Váš lékař může začít léčbu s vyššími dávkami, jako je 4 až 6 g (8 až 12 tablet).

Aby byla pro Vás nalezena optimální dávka, váš lékař bude pravidelně monitorovat hladiny Lysodrenu ve Vaší krvi. Váš lékař se může rozhodnout dočasně přerušit léčbu Lysodrenem anebo snížit dávku, pokud se u Vás projeví určité nežádoucí účinky.

Použití u dětí a dospívajících

Počáteční denní dávka Lysodrenu je 1,5 až 3,5 g/m² plochy tělesného povrchu (ten vypočte lékař podle váhy a velikosti dítěte). Zkušenost s pacienty v této věkové skupině je velmi omezená.

Způsob podání

Tablety byste měli užívat s jídlem obsahujícím hojně tuku a zapít je sklenicí vody. Celkovou denní dávku můžete rozdělit do dvou nebo tří dávek.

Jestliže jste užil(a) více Lysodrenu, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) více Lysodrenu, než je Vaše dávka, anebo pokud jej náhodně spolkl(a) dítě, musíte to okamžitě sdělit svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lysodren

Jestliže nedopatřením jednu dávku vynecháte, vezměte příští dávku, jak je plánována.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- nedostatečnost nadledvin: únava, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, zmatenost;
- chudokrevnost: kožní bledost, svalová únava, potíže s dýcháním, závrať, zejména po postavení se;
- porucha jater: zežloutnutí kůže a očí, svědění, nevolnost, průjem, únava, tmavě zbarvená moč;
- neurologické poruchy: poruchy pohybu a koordinace, abnormální pocity, jako např. brnění, ztráta paměti, potíže se soustředěním, obtížné mluvení, závrať.

Tyto příznaky mohou ukazovat na komplikace, pro které by mohla být vhodná specifická léčba.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytovat s určitou četností, která je definována níže:

- velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10;
- časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10;
- neznámé: z dostupných dat nelze určit četnost.

Velmi časté nežádoucí účinky

- zvracení, pocit na zvracení, průjem, bolest břicha;
- nechutenství;
- abnormální pocity, jako je brnění;

- poruchy pohybu a koordinace, závratě, stavy zmatenosti;
- ospalost, únava, svalová slabost (svalová únava při námaze);
- zánět (otok, pocit horka, bolest) sliznic, kožní vyrážka;
- krevní poruchy (prodloužená doba krvácivosti);
- zvýšení cholesterolu, triglyceridů (tuků) a jaterních enzymů (v krevních testech);
- snížení počtu bílých krvinek;
- zvětšení prsů u mužů;
- nedostatečnost nadledvin (může způsobit únavu, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, zmatenost).

Časté nežádoucí účinky

- závratě, bolest hlavy;
- poruchy periferní nervové soustavy: sdružené smyslové poruchy, svalová slabost a atrofie svalů, snížení šlachových reflexů a vazomotorické příznaky, jako jsou návaly horka, pocení a poruchy spánku;
- duševní poruchy (jako je ztráta paměti, obtížné soustředění);
- pohybové poruchy;
- snížení počtu červených krvinek (anémie, s příznaky jako bledost kůže a únava), snížení počtu krevních destiček (může vést ke snadné tvorbě modřin a ke krvácení);
- zánět jater (autoimunitní) (může způsobit zežloutnutí kůže a očí, tmavě zbarvenou moč);
- potíže se svalovou koordinací.

Četnost není známa

- horečka;
- generalizovaná bolest;
- červenání, vysoký nebo nízký krevní tlak, pocity závratí/závratě při rychlém postavení;
- zvýšená tvorba slin;
- poruchy zraku: poruchy vidění, rozmazané vidění, dvojité vidění, zkreslené vidění, příznaky oslnění;
- oportunní infekce (infekce způsobené mikroorganismy, které za normálních okolností nejsou pro člověka nebezpečné)
- poškození jater (může způsobit zežloutnutí kůže a očí, tmavě zbarvenou moč);
- snížená hladina kyseliny močové při vyšetření krve;
- zánět měchýře s krvácením;
- přítomnost krve v moči, přítomnost bílkovin v moči;
- porucha rovnováhy;
- zkreslené vnímání chuti;
- porucha trávení,
- velké cysty na vaječníku (s příznaky (nebo bez) jako bolest v oblasti pánve, vaginální krvácení, poruchy menstruace),
- snížená hladina androstendionu (výchozí látka, ze které vznikají pohlavní hormony) v krevních testech u žen,
- snížená hladina testosteronu (pohlavní hormon) v krevních testech u žen,
- zvýšená hladina globulinu vázajícího pohlavní hormony (bílkovina, která váže pohlavní hormony) v krevních testech,
- zvýšená hladina globulinu vázajícího kortikosteroidy v krevních testech
- zvýšená hladina globulinu vázajícího thyroxin v krevních testech
- snížená hladina volného testosteronu (pohlavní hormon) v krevních testech u mužů,
- hypogonadismus (porucha funkce pohlavních žláz) u mužů (s příznaky jako zvětšení prsů, snížené libido, poruchy erekce, poruchy plodnosti),
- alergické reakce, svědění.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly pozorovány problémy se štítnou žlázou, neuropsychologické problémy, zpomalení růstu a jeden případ encefalopatie. Kromě toho byly pozorovány některé známky hormonálních změn (jako je nadměrný vývoj prsů u mužů a poševní krvácení a/nebo časný vývoj prsů u žen).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lysodren uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v původním obalu. Po otevření: 1 rok.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na lahvičce po zkratce EXP.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lysodren obsahuje

- Léčivou látkou je mitotan. Jedna tableta obsahuje 500 mg mitotanu.
- Dalšími složkami jsou kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza (E 460), makrogol 3350 a koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Jak přípravek Lysodren vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Lysodrenu jsou bílé, bikonvexní, kulaté a rýhované.

Lysodren se dodává v plastových lahvích po 100 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španělsko

+ 34 93 446 60 00

Výrobce

Latina Pharma S.p.A.

Via del Murillo,7

04013 Sermoneta

Itálie

nebo

Centre Specialities Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

✂-----✂

KARTA PACIENTA UŽÍVAJÍCÍHO LYSODREN

Užívám Lysodren (mitotan)	Mým ošetřujícím lékařem je: Telefon:
Jsem náchylný(á) k akutní nedostatečnosti nadledvin V případě, že budu potřebovat léčení v naléhavém případě, musí být podniknuta preventivní opatření	Pro informace o přípravku, prosím, kontaktujte: Esteve Pharmaceuticals S.A. Tel: + 34 93 446 60 00 medinfo-RD@esteva.com