

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lysodren 500 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μιτοτάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά, αμφίκυρτα, στρογγυλά, χαρακωμένα δισκία.

Τα δισκία διχοτομούνται στα δύο στη μία πλευρά και φέρουν εντυπωμένη την ένδειξη "BL" πάνω από την ένδειξη "L1" στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία του προχωρημένου (μη αφαιρέσιμου, μεταστατικού ή υποτροπιάζοντος) καρκινώματος του φλοιού των επινεφριδίων.

Η επίδραση του Lysodren σε μη λειτουργικά καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων δεν έχει καταδειχθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να εισαχθεί και να παρακολουθείται από δεόντως πεπειραμένο ειδικό.

Δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας σε ενήλικους θα πρέπει να γίνεται με 2 – 3 g μιτοτάνης ανά ημέρα και να αυξάνεται σταδιακά (π.χ. ανά δύο εβδομάδες) έως ότου επιτευχθεί θεραπευτικό παράθυρο στα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα 14 - 20 mg/l.

Σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους επείγει ο έλεγχος των συμπτωμάτων του συνδρόμου Cushing ενδέχεται να είναι απαραίτητη υψηλότερη αρχική δόση 4-6 g ανά ημέρα η οποία θα αυξάνεται πιο σύντομα (π.χ. ανά εβδομάδα). Γενικότερα δεν συνιστάται έναρξη θεραπείας με δόση μεγαλύτερη των 6 g/ημέρα.

Ρύθμιση δόσης, παρακολούθηση και διακοπή θεραπείας

Η ρύθμιση της δόσης έχει ως σκοπό να πετύχει θεραπευτικό παράθυρο (επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα 14 - 20 mg/l) το οποίο διασφαλίζει βέλτιστη χρήση του Lysodren με αποδεκτή ασφάλεια. Υπάρχουν κάποια δεδομένα που υποδηλώνουν ότι επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα άνω των 14 mg/l μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Επίπεδα μιτοτάνης στο αίμα υψηλότερα από 20 mg/l μπορεί να σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νευρολογικής τοξικότητας και δεν προσφέρουν επιπλέον οφέλη από άποψη αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, το όριο αυτό δεν πρέπει να ξεπεραστεί. Έτσι, τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προκειμένου να ρυθμίζεται η δόση Lysodren και να αποτρέπονται τα τοξικά επίπεδα. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται στον ασθενή βάσει της παρακολούθησης των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα και της κλινικής ανοχής έως ότου επιτευχθεί θεραπευτικό παράθυρο στα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα 14 - 20 mg/l. Η στοχευόμενη συγκέντρωση μιτοτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε διάστημα 3 με 5 μηνών.

Συνιστάται να διενεργούνται αναλύσεις της μιτοτάνης στο πλάσμα μετά από κάθε αλλαγή δόσης και σε συχνά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε δύο εβδομάδες) έως ότου επιτευχθεί βέλτιστη δόση διατήρησης. Η παρακολούθηση θα πρέπει να είναι συχνότερη (π.χ. κάθε εβδομάδα) όταν η έναρξη της θεραπείας γίνεται με υψηλή δόση. Σε επαναπροσαρμογές δόσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι προσαρμογές δεν δημιουργούν άμεσες αλλαγές στα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, λόγω συσσώρευσης στους ιστούς, η παρακολούθηση του επιπέδου μιτοτάνης στο πλάσμα πρέπει να διενεργείται τακτικά (π.χ. μια φορά το μήνα) όταν επιτευχθεί δόση διατήρησης.

Η τακτική παρακολούθηση (π.χ. ανά δύο μήνες) των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα είναι απαραίτητη ύστερα από διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει όταν τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα κυμαίνονται από 14 έως 20 mg/l. Λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής, μπορεί να συνεχιστούν σημαντικές συγκεντρώσεις στον ορό επί εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αν συμβούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως νευροτοξικότητα, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με μιτοτάνη. Σε περίπτωση ήπιας τοξικότητας, η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί μέχρις ότου επιτευχθεί η μέγιστη ανεκτή δοσολογία.

Η θεραπεία με Lysodren θα πρέπει να συνεχιστεί όσο παρατηρούνται κλινικά οφέλη. Αν δεν παρατηρηθούν κλινικά οφέλη μετά από 3 μήνες θεραπεία με βέλτιστη δόση, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Η παιδιατρική δοσολογία μιτοτάνης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως, όμως φαίνεται ισοδύναμη με εκείνη των ενηλίκων έπειτα από τροποποίηση βάσει της επιφάνειας σώματος.

Η θεραπεία θα πρέπει να εισάγεται σε δόση 1,5 έως 3,5 g/m²/ημέρα σε παιδιά και εφήβους με τελικό στόχο δόση 4 g/m²/ημέρα. Τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως και στους ενηλίκους, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση που φτάσουν τα 10 mg/l καθώς μπορεί να παρατηρηθεί απότομη άνοδος. Η δοσολογία μπορεί να μειωθεί έπειτα από 2 ή 3 μήνες ανάλογα με τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα ή σε περίπτωση τοξικότητας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση της μιτοτάνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, έτσι τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για σύσταση δόσης γι' αυτή την ομάδα. Επειδή η μιτοτάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος, τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα αναμένεται να αυξάνονται όταν η ηπατική λειτουργία παρουσιάζει έκπτωση. Δεν συνιστάται η χρήση της μιτοτάνης σε ασθενείς με βαρεία ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και να παρακολουθείται η λειτουργία του ήπατος. Η παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα συνιστάται ιδιαίτερα σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση της μιτοτάνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, έτσι τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να υποδειχθεί δόση γι' αυτή την ομάδα. Δεν συνιστάται η χρήση της μιτοτάνης σε ασθενείς με βαρεία νεφρική δυσλειτουργία, και θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Η παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα συνιστάται ιδιαίτερα σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση της μιτοτάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, έτσι τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να υποδειχθεί δόση γι' αυτή την ομάδα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και συνιστάται ιδιαίτερος η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα αυτών των ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ή τρεις δόσεις ανάλογα με την επιθυμία του ασθενή. Τα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται με ένα ποτήρι νερό κατά τη διάρκεια γευμάτων πλούσιων σε λιπαρά (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ώστε να μην χρησιμοποιούν δισκία τα οποία εμφανίζουν σημάδια αλλοίωσης ενώ οι νοσηλευτές θα πρέπει να φορούν γάντια μιας χρήσεως όταν χειρίζονται τα δισκία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

Παράλληλη χρήση σπειρονολακτόνης (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν την έναρξη της θεραπείας: Όλες οι μεγάλες μεταστατικές μάζες θα πρέπει να αφαιρούνται με εγχείρηση πριν την έναρξη χορήγησης μιτοτάνης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα έμφραξης και αιμορραγίας στον όγκο λόγω ταχείας κυτταροτοξικής δράσης της μιτοτάνης.

Κίνδυνος ανεπάρκειας των επινεφριδίων: Το σύνολο των ασθενών με μη λειτουργικό όγκο και το 75% των ασθενών με λειτουργικό όγκο εμφάνισαν συμπτώματα ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Συνεπώς, μπορεί να καταστεί απαραίτητη υποκατάσταση στεροειδών για αυτούς τους ασθενείς. Επειδή η μιτοτάνη αυξάνει τα επίπεδα πρωτεϊνών που δεσμεύουν στεροειδή, απαιτούνται προσδιορισμοί των επιπέδων ελεύθερης κορτιζόλης και φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) για βέλτιστη δοσολογία υποκατάστασης στεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών είναι πιο συχνή, ωστόσο η ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών μπορεί επίσης να σχετίζεται και η υποκατάσταση στεροειδών ενδέχεται να πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Καταπληξία, βαρύ τραύμα ή μόλυνση: Η μιτοτάνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά αμέσως μετά από καταπληξία, βαρύ τραύμα ή μόλυνση, επειδή η πρωταρχική της δράση είναι η καταστολή των επινεφριδίων. Σε τέτοιες περιστάσεις, θα πρέπει να χορηγούνται εξωγενή στεροειδή, επειδή ο κατεσταλμένος αδένας των επινεφριδίων δεν μπορεί να αρχίσει αμέσως να εκκρίνει στεροειδή. Λόγω του αυξημένου κινδύνου οξείας ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνούν αμέσως με το γιατρό τους αν επέλθει τραυματισμός, μόλυνση ή οποιαδήποτε άλλη παράλληλη ασθένεια. Οι ασθενείς θα πρέπει να φέρουν μαζί τους την κάρτα που παρέχεται με το φύλλο οδηγιών χρήσης η οποία αναφέρει ότι είναι επιρρεπείς σε ανεπάρκεια των επινεφριδίων και ότι σε περίπτωση επείγουσας περίθαλψης θα πρέπει να λαμβάνονται επαρκή προφυλακτικά μέτρα.

Παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα: Τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων έναρξης. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης ώστε να επιτευχθούν τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα στο παράθυρο μεταξύ 14 - 20 mg/l και να αποφευχθούν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία υπέρ της χρήσης της μιτοτάνης σε ασθενείς με βαρεία ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ή

νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και συνιστάται ιδιαίτερα η παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μιτοτάνη. Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις ηπατικής βλάβης (ηπατοκυτταρικής, χολοστατικής και μεικτής) και αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Οι λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος (επίπεδα τρανσαμινάσης της αλανίνης [ALT], ασπαρτική τρανσαμινάσης [AST], χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης [ALP]) θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας ή όταν είναι απαραίτητη η αύξηση της δόσης. Εάν η AST και/ή η ALT είναι αυξημένες > 5 ULN, ή η ALP ή η χολερυθρίνη > 2 ULN, υπάρχει κίνδυνος ηπατικής κάκωσης/ανεπάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση η θεραπεία με Lysodren πρέπει να διακοπεί. Η επανεκκίνηση της θεραπείας είναι στη διακριτική ευχέρεια του γιατρού και εξαρτάται από τη σοβαρότητα του συμβάντος καθώς και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές: Ανεξάρτητα από τη δοσολογία του Lysodren, τα τριγλυκερίδια πρέπει να παρακολουθούνται, ιδίως σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ή σε κίνδυνο δυσλιπιδαιμίας (όπως μεταβολικό σύνδρομο, κατάχρηση αλκοόλ, δίαιτα υψηλή σε λιπαρά...). Θεραπεία μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και διακοπή του Lysodren, μπορεί να εξεταστούν σε περίπτωση σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας, καθώς αποτελεί δυνητική αιτία οξείας παγκρεατίτιδας.

Συσσώρευση της μιτοτάνης στους ιστούς: Η μιτοτάνη αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα μακρά διάρκεια ημιζωής και δυνητική συσσώρευση μιτοτάνης. Κατά συνέπεια, παρά τη σταθερή δόση, τα επίπεδα μιτοτάνης μπορεί να αυξηθούν. Για το λόγο αυτό, η παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα (π.χ. κάθε δύο μήνες) είναι επίσης απαραίτητη ύστερα από διακοπή της θεραπείας καθώς ενδέχεται να υπάρξει παρατεταμένη αποδέσμευση μιτοτάνης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και συνιστάται ιδιαίτερα συχνή παρακολούθηση των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα σε υπέρβαρους ασθενείς και ασθενείς με πρόσφατη απώλεια βάρους.

Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος: Η μακροπρόθεσμη συνεχής χορήγηση μεγάλων δόσεων μιτοτάνης μπορεί να οδηγήσει σε αναστρέψιμη βλάβη και δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Νευρολογικές εξετάσεις και εξετάσεις συμπεριφοράς θα πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα ειδικά όταν τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 20 mg/l (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Όλα τα αιμοσφαίρια μπορούν να επηρεαστούν από τη θεραπεία με μιτοτάνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοτάνη έχουν αναφερθεί συχνά αναιμία και θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αριθμοί των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοτάνη.

Χρόνος αιμορραγίας: Έχει αναφερθεί παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μιτοτάνη. Σε κάποιους ασθενείς ο χρόνος αιμορραγίας *in vitro* μπορεί να είναι φυσιολογικός αλλά με παθολογική συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, επαγόμενη από τη διφοσφορική αδενοσίνη (ADP). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν υπάρχει ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά: Οι ιατροί, όταν χορηγούν μιτοτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, θα πρέπει να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς για τυχόν αλλαγή στην απαιτούμενη δόση αντιπηκτικών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ουσίες που μεταβολίζονται μέσω κυτοχρώματος P450 και κυρίως μέσω κυτοχρώματος 3A4: Η μιτοτάνη είναι επαγωγέας ηπατικών ενζύμων και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση παράλληλης χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζονται από τον ηπατικό μεταβολισμό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση: Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μη

κακοηθών μακροκύστεων στις ωοθήκες, συχνά πολλαπλές και αμφοτερόπλευρα, σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι μακροκύστες στις ωοθήκες μπορεί να είναι συμπτωματικές (π.χ. άλγος ή ενόχληση στην πύελο, κοιλική αιμορραγία ή διαταραχές εμμήνου ρύσης) ή ασυμπτωματικές. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά επιπλεγμένων κύστεων (συστροφή των εξαρτημάτων της μήτρας και ρήξη αιμορραγικής κύστης). Έχει παρατηρηθεί βελτίωση μετά τη διακοπή της μιτοτάνης. Οι γυναίκες θα πρέπει να ζητήσουν ιατρική συμβουλή στην περίπτωση που εμφανίσουν γυναικολογικά συμπτώματα, όπως αιμορραγία και/ή πυελικό άλγος. Σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε θεραπεία με μιτοτάνη, συστήνεται περιοδική παρακολούθηση με υπέρηχο ωοθηκών.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Στα παιδιά και εφήβους μπορεί να παρατηρηθεί νευροψυχολογική καθυστέρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοτάνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να ερευνάται η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος ούτως ώστε να αναγνωρίζεται πιθανή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συνδεόμενη με τη θεραπεία με μιτοτάνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σπειρονολακτόνη: Η μιτοτάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με σπειρονολακτόνη επειδή η συγκεκριμένη δραστική ουσία μπορεί να αναστείλει τη δράση της μιτοτάνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά: Η μιτοτάνη έχει αναφερθεί ότι επιταχύνει το μεταβολισμό της βαρφαρίνης μέσω της επαγωγής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων, οδηγώντας σε αύξηση των δοσολογικών απαιτήσεων σε βαρφαρίνη. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν αλλαγή στην απαιτούμενη δόση αντιπηκτικών όταν χορηγείται μιτοτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Ουσίες που μεταβολίζονται μέσω κυτοχρώματος P450: Η μιτοτάνη έχει δείξει ότι έχει επαγωγική επίδραση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 ενδέχεται να μεταβάλλονται. Απουσία πληροφοριών για τα συγκεκριμένα ισοένζυμα P450 που εμπλέκονται, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από αυτή την οδό όπως μεταξύ άλλων, αντισπασμωδικά, ριφαμπυτίνη, ριφαμπικίνη, γκριζεοφουλβίνη και St. John's Wort (λειχνόχορτο /Υπερικόν το Διάτρητον). Ειδικότερα, η μιτοτάνη έχει δείξει ότι έχει επαγωγική επίδραση στο κυτόχρωμα 3A4. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος 3A4 ενδέχεται να μεταβάλλονται. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από αυτή την οδό όπως μεταξύ άλλων, σουνιτινίμη, ετοποσιδή και μιδαζολάμη και η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα όταν συγχρησιμοποιούνται με μιτοτάνη. Η ενζυμική επαγωγή είναι πιθανό να επιμείνει μετά τη διακοπή της θεραπείας με μιτοτάνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ενεργά στο κεντρικό νευρικό σύστημα: σε μεγάλες συγκεντρώσεις, η μιτοτάνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.8). Μολονότι δεν διατίθενται συγκεκριμένες πληροφορίες για τις φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφούνται συγχρόνως φαρμακευτικά προϊόντα με κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Τρόφιμα πλούσια σε λιπαρά: τα στοιχεία για τις διάφορες μορφές μιτοτάνης δείχνουν ότι η χορήγηση τροφίμων πλούσιων σε λιπαρά ενισχύει την απορρόφηση της μιτοτάνης.

Πρωτεΐνες που δεσμεύουν ορμόνες: έχει παρατηρηθεί ότι η μιτοτάνη αυξάνει τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν ορμόνες στο πλάσμα (π.χ. σφαιρίνη δέσμευσης ορμονών του φύλου (SHBG) και σφαιρίνη κορτικοστεροειδών (CBG). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται τα αποτελέσματα ορμονικών εξετάσεων και ενδέχεται να προκαλέσει γυναικομαστία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα στοιχεία, βάσει περιορισμένου αριθμού κύησεων με έκθεση στη μιτοτάνη, δείχνουν παθολογικές καταστάσεις των επινεφριδίων του εμβρύου έπειτα από την έκθεση στη μιτοτάνη. Η μιτοτάνη έχει ανιχνευτεί στο αίμα του εμβρυϊκού ομφάλιου λώρου. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να συμβουλευούνται για πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα που λαμβάνουν μιτοτάνη. Μελέτες αναπαραγωγής με παρόμοιες ουσίες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Lysodren δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας για όσο καιρό είναι ανιχνεύσιμα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να απαιτήσει αρκετούς μήνες. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο παρατεταμένης αποβολής της μιτοτάνης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή του Lysodren (βλέπε παράγραφο 5.2).

Θηλασμός

Λόγω της λιποφίλης φύσης της μιτοτάνης, είναι πιθανό να απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, η γαλουχία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της λήψης μιτοτάνης (βλέπε παράγραφο 4.3) και μετά τη διακοπή της θεραπείας για όσο καιρό είναι ανιχνεύσιμα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lysodren έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι περιπατητικοί ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια βασίζονται σε βιβλιογραφία (κυρίως αναδρομικές μελέτες). Πάνω από το 80 % των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με μιτοτάνη έχουν εκδηλώσει τουλάχιστον έναν τύπο ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται βάσει συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 1: Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

<u>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>		
	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Μη γνωστής συχνότητας</u>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ευκαιριακή λοίμωξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Χρόνος αιμορραγίας παρατεταμένος	Αναιμία Θρομβοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ενδοκρινικές διαταραχές	Επινεφριδική ανεπάρκεια		Διαταραχή θυρεοειδούς Υπογοναδισμός (στους άνδρες)
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη Υπερχοληστερολαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία		Υποουριχαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αταξία Παραίσθησία Τλιγγος Υπνηλία	Επηρεασμένη διανοητική κατάσταση Πολυνευροπάθεια Διαταραχή κινήσεων Ζάλη Κεφαλαλγία	Διαταραχή ισορροπίας
Διαταραχές του οφθαλμού			Κηλιδοπάθεια Τοξική βλάβη στον αμφιβληστροειδή Διπλωπία Φακοειδείς θολώσεις Ελάττωση της όρασης Θαμπή όραση
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση Ορθοστατική υπόταση Έξαψη
Γαστρεντερικές διαταραχές	Φλεγμονή βλεννογόνου Έμετος Διάρροια Ναυτία Επιγαστρική δυσφορία		Υπερέκκριση σιέλου Δυσγευσία Δυσπεψία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων	Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Ηπατική κάκωση (ηπατοκυτταρική/ χολοστατική/μεικτή)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικό εξάνθημα		Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			Κυστίτιδα αιμορραγική Αιματουρία Πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Γυναικομαστία		Μακροκύστεις στις ωοθήκες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένηση		Υπερπυρεξία Γενικευμένο άλγος
Διερευνήσεις	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα		Ουρικό οξύ αίματος μειωμένο Μειωμένη ανδροστενοδιόνη στο αίμα (στις γυναίκες) Μειωμένη τεστοστερόνη στο αίμα (στις γυναίκες) Αυξημένη δεσμευτική

			σφαιρίνη των ορμονών του φύλου Μειωμένη ελεύθερη τεστοστερόνη στο αίμα (στους άνδρες) Αυξημένη δεσμευτική σφαιρίνη κορτικοστεροειδών Αυξημένη δεσμευτική σφαιρίνη θυροξίνης
--	--	--	--

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος αναφέρονται συχνότερα (10 έως 100 % των ασθενών) και είναι αναστρέψιμες με μείωση της δόσης. Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ανορεξία) μπορεί να υποδηλώνουν την απαρχή δυσλειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα παρατηρούνται στο 40 % περίπου των ασθενών. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία όπως ανωμαλίες στη μνήμη, επιθετικότητα, σύνδρομο κεντρικής αιθουσιαιίας, δυσαρθρία, ή σύνδρομο του Parkinson. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται ότι συνδέονται με την αθροιστική έκθεση στη μιτοτάνη και είναι πιθανόν να επέλθουν κυρίως όταν τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα είναι 20 mg/l ή υψηλότερα. Σε υψηλές δόσεις και μετά από παρατεταμένη χρήση, μπορεί να επέλθει διαταραχή στη λειτουργία του εγκεφάλου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα φαίνεται να είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μιτοτάνη και τη μείωση των επιπέδων στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα δερματικά εξανθήματα τα οποία έχουν αναφερθεί σε 5 έως 25 % των περιπτώσεων δεν φαίνεται να έχουν σχέση με τη δοσολογία.

Η λευκοπενία έχει αναφερθεί στο 8 έως 12 % των ασθενών. Ο παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας εμφανίζεται ως συχνό εύρημα (90 % των περιπτώσεων): μολονότι ο ακριβής μηχανισμός αυτής της παρενέργειας δεν είναι γνωστός και η σχέση της με τη μιτοτάνη ή με την υποκείμενη νόσο είναι αβέβαιη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης.

Η δράση των ηπατικών ενζύμων (γάμα-GT, αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση) συνήθως αυξάνεται. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων συνήθως επανέρχονται στα φυσιολογικά όταν η δόση της μιτοτάνης μειωθεί ή διακοπεί προσωρινά ή διακοπεί μόνιμα. Ωστόσο, η αυτοάνοση ηπατίτιδα αναφέρθηκε στο 7 % των ασθενών χωρίς άλλο στοιχείο για το μηχανισμό. Έχουν παρατηρηθεί πολύ σπάνια σοβαρές περιπτώσεις ηπατικής κάκωσης (οξεία ηπατική ανεπάρκεια και ηπατική εγκεφαλοπάθεια).

Υπογοναδισμός: έχει περιγραφεί υπογοναδισμός στους άνδρες (με συμπτώματα όπως γυναικομαστία, μειωμένη γενετήσια ορμή, στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές γονιμότητας).

Γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση

Έχουν περιγραφεί μη κακοήθεις μακροκύστες στις ωοθήκες (με συμπτώματα όπως το πυελικό άλγος, η κολπική αιμορραγία, οι διαταραχές εμμήνου ρύσης ή ασυμπτωματικές).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μπορεί να παρατηρηθεί νευροψυχολογική καθυστέρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοτάνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να ερευνάται η λειτουργία του θυρεοειδούς ούτως ώστε να εντοπιστεί πιθανή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συνδεδεμένη με τη θεραπεία με μιτοτάνη. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί υποθυρεοειδισμός και αναπτυξιακή καθυστέρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοτάνη. Παρατηρήθηκε μία περίπτωση εγκεφαλοπάθειας σε παιδιατρικό ασθενή πέντε μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η εν λόγω περίπτωση κρίθηκε ότι σχετιζόταν με το αυξημένο επίπεδο μιτοτάνης στο πλάσμα (34,5 mg/l). Μετά από έξι μήνες τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα ήταν μη ανιχνεύσιμα και ο ασθενής είχε αναρρώσει από κλινικής άποψης.

Έχουν παρατηρηθεί οιστρογονικού τύπου επιδράσεις (όπως γυναικομαστία σε άνδρες ασθενείς και ανάπτυξη μαστού και/ή κοιλική αιμορραγία σε γυναίκες ασθενείς).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μιτοτάνης μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος ειδικά όταν τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα ξεπεράσουν τα 20 mg/l. Δεν υπάρχουν αποδεδειγμένα αντίδοτα για την υπερβολική δόση μιτοτάνης. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του Lysodren. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, λαμβάνοντας υπόψη ότι η δυσλειτουργία είναι μεν αναστρέψιμη, όμως δεδομένης της μακράς περιόδου ημιζωής και της λιπόφιλης φύσης της μιτοτάνης μπορεί να απαιτηθούν εβδομάδες για επιστροφή στη φυσιολογική κατάσταση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Λόγω της λιπόφιλης φύσης της, η μιτοτάνη κατά πάσα πιθανότητα δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Συνιστάται να αυξάνεται η συχνότητα παρακολούθησης του επιπέδου μιτοτάνης στο πλάσμα (π.χ. κάθε δύο εβδομάδες) σε ασθενείς με κίνδυνο υπερδοσολογίας (π.χ. σε περίπτωση νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας, παχύσαρκων ασθενών ή ασθενών με πρόσφατη απώλεια βάρους).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX23.

Μηχανισμός δράσης

Η μιτοτάνη είναι μια δραστική ουσία με κυτταροτοξική δράση στα επινεφρίδια, μολονότι φαίνεται ότι μπορεί επίσης να προκαλέσει επινεφριδική αναστολή χωρίς καταστροφή κυττάρων. Ο βιοχημικός μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος. Τα διαθέσιμα στοιχεία παρέχουν ενδείξεις ότι η μιτοτάνη μεταβάλλει τον περιφερικό μεταβολισμό των στεροειδών και καταστέλλει απευθείας τον φλοιό των επινεφριδίων. Η χορήγηση μιτοτάνης επιδρά στον εξωεπινεφριδικό μεταβολισμό της κορτιζόλης στον άνθρωπο, οδηγώντας σε μείωση των μετρήσιμων 17-υδροξυκορτικοστεροειδών, παρόλο που δεν μειώνονται τα επίπεδα κορτικοστεροειδών στο πλάσμα. Η μιτοτάνη φαίνεται ότι προκαλεί αυξημένο σχηματισμό 6-βήτα-υδροξυ χοληστερόλης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μιτοτάνη δεν έχει μελετηθεί σε πλήρες πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης. Οι διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες προέρχονται κυρίως από δημοσιευμένα στοιχεία για ασθενείς με μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων. Από άποψη γενικής επιβίωσης, τέσσερις μελέτες συμπεραίνουν ότι η θεραπεία με μιτοτάνη δεν αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης ενώ πέντε μελέτες διαπιστώνουν αύξηση του ποσοστού επιβίωσης. Μεταξύ των τελευταίων, τρεις μελέτες διαπιστώνουν μια τέτοια αύξηση μόνο σε ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα είναι άνω των 14 mg/l.

Τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα και η πιθανή σχέση με την αποτελεσματικότητά της μελετήθηκαν στη δοκιμή FIRM ACT, μία τυχαιοποιημένη, προοπτική, ελεγχόμενη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική μελέτη παράλληλων ομάδων για τη σύγκριση της θεραπείας etoposide, doxorubicin και cisplatin συν mitotane (μιτοτάνη) (EDP/M) με τη θεραπεία streptozotocin συν mitotane (μιτοτάνη) ως θεραπείες πρώτης γραμμής σε 304 ασθενείς. Η ανάλυση των ασθενών που πέτυχαν επίπεδα μιτοτάνης ≥ 14 mg/l τουλάχιστον μία φορά σε διάστημα 6 μηνών έναντι ασθενών στους οποίους τα επίπεδα

μιτοτάνης ήταν $< 14 \text{ mg/l}$ υποδηλώνει ενδεχομένως ότι οι ασθενείς με επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα $\geq 14 \text{ mg/l}$ είναι πιθανόν να έχουν καλύτερο ποσοστό ελέγχου της νόσου (62,9% έναντι 33,5% $p < 0,0001$). Ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να εκλαμβάνεται με επιφύλαξη διότι ο έλεγχος των αποτελεσμάτων της μιτοτάνης δεν ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Επιπλέον, η μιτοτάνη προκαλεί επινεφριδική ανεπάρκεια η οποία οδηγεί στην εξαφάνιση του συνδρόμου Cushing σε ασθενείς με εκκρίνον επινεφριδικό καρκίνωμα και καθιστά απαραίτητη την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές πληροφορίες προέρχονται κυρίως από μια διερευνητική δοκιμή σε παιδιά και εφήβους ($n = 24$ ασθενείς) ηλικίας κατά τη διάγνωση από 5 μηνών έως 16 ετών (διάμεση ηλικία: 4 ετών) τα οποία είχαν μη εξαιρέσιμο πρωτογενή όγκο ή τα οποία παρουσίαζαν επανεμφάνιση όγκου ή μετάσταση. Τα περισσότερα από τα παιδιά (75%) παρουσίαζαν ενδοκρινικά συμπτώματα. Η μιτοτάνη χορηγήθηκε είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με διάφορες ουσίες. Γενικά, το διάστημα χωρίς εκδήλωση της ασθένειας ήταν 7 μήνες (2 έως 16 μήνες). Υπήρξαν υποτροπές στο 40% των παιδιών. Το ποσοστό επιβίωσης σε 5 χρόνια ήταν 49%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε μια μελέτη η οποία διεξήχθη σε 8 ασθενείς με επινεφριδιακό καρκίνωμα οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με 2 έως 3 g μιτοτάνης ημερησίως, διαπιστώθηκε εξαιρετικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης μιτοτάνης στο πλάσμα και της συνολικής δόσης μιτοτάνης. Η στοχευόμενη συγκέντρωση μιτοτάνης στο πλάσμα (14 mg/l) επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς εντός 3 έως 5 μηνών ενώ η συνολική δόση μιτοτάνης κυμαίνονταν μεταξύ 283 και 387 g (διάμεση τιμή: 363 g). Το όριο των 20 mg/l επιτεύχθηκε για αθροιστικές ποσότητες περίπου 500 g μιτοτάνης. Σε άλλη μελέτη, 3 ασθενείς με επινεφριδικό καρκίνωμα έλαβαν Lysodren σύμφωνα με ακριβές πρωτόκολλο το οποίο επέτρεπε ταχεία εισαγωγή μεγάλης δόσης όταν το προϊόν ήταν καλά ανεκτό: 3 g (σε 3 λήψεις) την ημέρα 1, 4,5 g την ημέρα 2, 6 g την ημέρα 3, 7,5 g την ημέρα 4 και 9 g την ημέρα 5. Αυτή δόση Lysodren συνεχίστηκε ή μειώθηκε ανάλογα με τις παρενέργειες και τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα. Υπήρξε θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αθροιστικής δόσης Lysodren και των επιπέδων μιτοτάνης στο πλάσμα. Σε δύο από τους 3 ασθενείς, επίπεδα στο πλάσμα άνω των 14 mg/l επιτεύχθηκαν μέσα σε 15 ημέρες ενώ σε έναν από αυτούς τα επίπεδα άνω των 20 mg/l επιτεύχθηκαν μέσα σε περίπου 30 ημέρες. Επιπλέον, και στις δύο μελέτες, σε ορισμένους ασθενείς, τα επίπεδα μιτοτάνης στο πλάσμα συνέχισαν να αυξάνονται παρά τη διατήρηση ή τη μείωση της ημερήσιας δόσης μιτοτάνης.

Κατανομή

Τα στοιχεία από νεκροψίες ασθενών δείχνουν ότι η μιτοτάνη ευρίσκεται στους περισσότερους ιστούς του σώματος και αποθηκεύεται κυρίως στον λιπώδη ιστό.

Βιομετασχηματισμός

Οι μελέτες μεταβολισμού στον άνθρωπο έχουν εντοπίσει το αντίστοιχο οξύ, 1,1-(ο,ρ'-διχλωροδιφαινυλο-) οξικό οξύ (ο,ρ'-DDA), ως το μείζονα κυκλοφορούν μεταβολίτη, μαζί με μικρότερες ποσότητες του αναλόγου μιτοτάνης 1,1-(ο,ρ'-διχλωροδιφαινυλο-) 2,2 διχλωροαιθέριο (ο,ρ'-DDE). Δεν έχει βρεθεί αμετάβλητη μιτοτάνη στη χολή ή τα ούρα όπου κυριαρχεί το ο,ρ'-DDA, μαζί με μερικούς από τους υδροξυλιωμένους μεταβολίτες του. Για την επαγωγή στο κυτόχρωμα P450, βλέπε τμήμα 4.5.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το 25% της δόσης απεκκρίθηκε ως μεταβολίτης εντός 24 ωρών. Ύστερα από διακοπή της θεραπείας με μιτοτάνη, αυτή αποδεσμεύεται με βραδύ ρυθμό από τον λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα αναφερθείσες τερματικές περιόδους ημιζωής στο πλάσμα που κυμαίνονται από 18 έως 159 ημέρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη γενική τοξικότητα της μιτοτάνης είναι περιορισμένα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με μιτοτάνη. Ωστόσο, το διχλωροδιφαινυλτριχλωροαιθάνιο (DDT) και άλλα πολυχλωριωμένα διφαινυλικά ανάλογα είναι γνωστό ότι έχουν βλαβερές συνέπειες στη γονιμότητα, την κύηση και την ανάπτυξη και αναμένεται ότι και η μιτοτάνη θα έχει ανάλογες ιδιότητες.

Οι δυνητικές γονοτοξικές και καρκινογόνες δράσεις της μιτοτάνης δεν έχουν ερευνηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο αραβόσιτου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Μακρογόλη 3350
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα: 1 χρόνος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τετράγωνη αδιαφανής λευκή φιάλη από HDPE με σπείρωμα στο στόμιο η οποία περιέχει 100 δισκία. Συσκευασίες 1 φιάλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή και τους νοσηλευτές του, και προπαντός όχι έγκυες γυναίκες. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να φορούν γάντια μιας χρήσεως όταν χειρίζονται τα δισκία.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/273/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαρτίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

ή

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Courmon d'Auvergne
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lysodren 500 mg δισκία
μιτοτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μιτοτάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.
Φιάλη 100 δισκίων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό.
Χειρισμός μόνο από ασθενείς ή νοσηλευτές που φορούν γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το άνοιγμα: 1 έτος

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/273/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lysodren (Η γραφή Braille εμφανίζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Lysodren 500 mg δισκία μιτοτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα ασθενή Lysodren που βρίσκεται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lysodren και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lysodren
3. Πώς να πάρετε το Lysodren
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lysodren
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lysodren και ποια είναι η χρήση του

Το Lysodren είναι ένα φάρμακο κατά των όγκων, που περιέχει τη δραστική ουσία μιτοτάνη.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων προχωρημένου μη εξαιρέσιμου, μεταστατικού ή υποτροπιάζοντος κακοήθους όγκου των επινεφριδίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lysodren

Μην πάρετε το Lysodren

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μιτοτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν θηλάζετε. Μην θηλάζετε το παιδί σας για όσο διάστημα παίρνετε Lysodren.
- εάν σας χορηγούνται φάρμακα που περιέχουν σπειρονολακτόνη (βλ. «Άλλα φάρμακα και Lysodren»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lysodren.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- αν τραυματιστείτε (σοκ ή σοβαρός τραυματισμός), αν πάθετε μόλυνση ή αν αρρωστήσετε κατά τη διάρκεια λήψης του Lysodren. Ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα. Αυτός θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε προσωρινά τη θεραπεία.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα: Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lysodren: φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο ή δυσφορία στο επάνω δεξί τμήμα της περιοχής του στομάχου. Ο γιατρός σας θα πρέπει να

διενεργήσει εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική λειτουργία σας πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lysodren, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με Lysodren.

- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
- εάν χρησιμοποιείται κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω (βλ. «Άλλα φάρμακα και Lysodren»).
- εάν έχετε γυναικολογικά προβλήματα, όπως κολπική αιμορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης και/ή πυελικό άλγος.

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή και τους νοσηλευτές του, και προπαντός όχι έγκυες γυναίκες. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να φορούν γάντια μιας χρήσεως όταν χειρίζονται τα δισκία.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με Lysodren

Το Lysodren ενδέχεται να μειώσει προσωρινά την ποσότητα των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια σας (κορτιζόλη). Ωστόσο ο γιατρός σας θα το διορθώσει χρησιμοποιώντας κατάλληλη ορμονική φαρμακευτική αγωγή (στεροειδή).

Το Lysodren μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία που διαρκεί περισσότερο από ό,τι συνήθως. Εάν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lysodren, ο γιατρός σας θα διεξάγει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τον κίνδυνο παρατεταμένης αιμορραγίας.

Έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα ασθενή Lysodren που βρίσκεται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Άλλα φάρμακα και Lysodren

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Lysodren δεν θα πρέπει να δίνεται σε συνδυασμό με φάρμακα που περιέχουν σπειρονολακτόνη, που χρησιμοποιείται συχνά ως διουρητικό σε καρδιακές, ηπατικές ή νεφρικές παθήσεις.

Το Lysodren ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με πολλά φάρμακα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε φάρμακα τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες:

- βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά αίματος, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων στο αίμα. Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της δόσης του αντιπηκτικού που σας χορηγείται.
- αντιεπιληπτικά φάρμακα
- ριφαβουτίνη ή ριφαμπικίνη, κατά της φυματίωσης
- γκριζεοφουλβίνη, κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων
- φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (βαλσαμόχορτο /Υπερικόν το Διάτρητον)
- σουντινιμίπη, ετοποσίδη, κατά του καρκίνου
- μιδαζολάμη, ως ηρεμιστικό.

Το Lysodren με τροφή και ποτό

Το Lysodren θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια γευμάτων που περιέχουν τροφές πλούσιες σε λιπαρά όπως γάλα, σοκολάτα και λάδι.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Lysodren μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώνετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν για να γνωρίζετε αν πρέπει να σταματήσετε ή να συνεχίσετε το Lysodren.

Αν υπάρχει η δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lysodren και ακόμη και μετά τη διακοπή της. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Λόγω τη πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο μωρό σας, δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lysodren και ακόμη και μετά τη διακοπή της. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Lysodren έχει μείζονα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

3. Πώς να πάρετε το Lysodren

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Στην αρχή της θεραπείας η συνήθης δόση είναι 2-3 g (4 έως 6 δισκία) Lysodren την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει τη θεραπεία με μεγαλύτερες δόσεις όπως 4-6 g (8 έως 12 δισκία).

Για να βρεθεί η σωστή δόση που χρειάζεται για τη θεραπεία της ασθένειάς σας, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τα επίπεδα Lysodren στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε προσωρινά το Lysodren ή να ελαττώσετε τη δόση αν παρουσιάζετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η αρχική ημερήσια δόση Lysodren είναι 1,5 έως 3,5 g/m² επιφάνειας σώματος (υπολογίζεται από τον γιατρό βάσει του βάρους και του μεγέθους του παιδιού). Διατίθενται πολύ περιορισμένα στοιχεία γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα (<18 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό κατά τη διάρκεια γευμάτων με τροφές πλούσιες σε λιπαρά. Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να χωριστεί σε δύο ή τρεις λήψεις.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lysodren από την κανονική

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν πήρατε περισσότερο Lysodren από ό,τι έπρεπε ή αν το παιδί σας καταπιεί δισκία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lysodren

Αν παραλείψατε κάποια δόση, πάρτε απλώς την επόμενη όπως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Επινεφριδική ανεπάρκεια: κούραση, πόνος στην κοιλιά, ναυτία, έμετος, διάρροια, σύγχυση
- Αναιμία: χλωμό δέρμα, μυϊκή εξασθένιση, δύσπνοια, ίλιγγο ειδικά κατά την έγερση

- Ηπατική δυσλειτουργία: κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, φαγούρα, ναυτία, διάρροια, κόπωση, ούρα σκούρου χρώματος.
- Νευρολογικές διαταραχές: κινητικές διαταραχές και διαταραχές συντονισμού, μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως μούδιασμα, απώλεια μνήμης, δυσκολία συγκέντρωσης και ομιλίας, ίλιγγος

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδηλώνουν επιπλοκές για τις οποίες μπορεί να χρειαστεί ειδική αγωγή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με συγκεκριμένη συχνότητα η οποία έχει ως εξής:

- Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα
- Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα
- Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- έμετος, ναυτία, διάρροια, πόνος στην κοιλιά
- ανορεξία
- μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως μούδιασμα
- κινητικές διαταραχές και διαταραχές συντονισμού, ίλιγγος, συγχυτική κατάσταση
- υπνηλία, κόπωση, μυϊκή εξασθένιση (αδυναμία μυών κατά την καταβολή μυϊκής προσπάθειας)
- φλεγμονή (οίδημα, αυξημένη θερμοκρασία, πόνος) των βλεννογόνων, δερματικό εξάνθημα
- αιματικές διαταραχές (παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας)
- αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων (λιπιδίων) και των ηπατικών ενζύμων (στις αιματολογικές εξετάσεις)
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- αύξηση του στήθους στους άντρες
- επινεφριδική ανεπάρκεια (μπορεί να προκαλέσει κόπωση, κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, διάρροια, σύγχυση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- ζάλη, πονοκέφαλος
- διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος: αισθητικοκινητικές διαταραχές, μυϊκή εξασθένιση και ατροφία, μείωση των αντανάκλαστικών των τενόντων και αγγειοκινητικά συμπτώματα όπως εξάψεις, ιδρώτας και διαταραχές του ύπνου
- επηρεασμένη διανοητική κατάσταση (όπως απώλεια μνήμης, δυσκολία συγκέντρωσης)
- διαταραχή κινήσεων
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία με συμπτώματα όπως χλωμό δέρμα και κόπωση), μείωση των αιμοπεταλίων (ο ασθενής γίνεται επιρρεπής σε μελανιάσματα και αιμορραγίες)
- ηπατίτιδα (αυτοάνοση) (μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, ούρα σκούρου χρώματος)
- δυσκολία στον συντονισμό των μυών

Μη γνωστή συχνότητα

- πυρετός
- γενικευμένο άλγος
- εξάψεις, υψηλή ή χαμηλή πίεση, ζαλάδα/ίλιγγο όταν σηκώνεστε απότομα
- αυξημένη έκκριση σιέλου
- οφθαλμικές διαταραχές: ανωμαλία στην όραση, θαμπή όραση, διπλωπία, αλλοίωση εικόνων, θάμβος λόγω ισχυρού φωτός
- ευκαιριακή λοίμωξη
- ηπατική κάκωση (μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, ούρα σκούρου χρώματος)
- μειωμένο ουρικό οξύ στις αιματολογικές εξετάσεις
- φλεγμονή της ουροδόχου με αιμορραγία
- αίμα στα ούρα, πρωτεΐνες στα ούρα
- διαταραχή ισορροπίας

- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- δυσπεψία
- μακροκύστες στις ωοθήκες (με ή χωρίς συμπτώματα όπως πυελικό άλγος, κολλική αιμορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης)
- μειωμένη ανδροστενοδιόνη (πρόδρομος των ορμονών του φύλου) στις εξετάσεις αίματος στις γυναίκες
- μειωμένη τεστοστερόνη (ορμόνη του φύλου) στις εξετάσεις αίματος στις γυναίκες
- αυξημένη δεσμευτική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (πρωτεΐνη η οποία δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου) στις εξετάσεις αίματος
- αυξημένη δεσμευτική σφαιρίνη κορτικοστεροειδών στις εξετάσεις αίματος
- αυξημένη δεσμευτική σφαιρίνη θυροξίνης στις εξετάσεις αίματος
- μειωμένη ελεύθερη τεστοστερόνη (ορμόνη του φύλου) στις εξετάσεις αίματος στους άνδρες
- υπογοναδισμός στους άνδρες (με συμπτώματα όπως αύξηση του στήθους, μειωμένη γενετήσια ορμή, στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές γονιμότητας)
- αλλεργικές αντιδράσεις, φαγούρα

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Σε παιδιά και εφήβους έχουν παρατηρηθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, νευροψυχολογική καθυστέρηση, επιβράδυνση στην ανάπτυξη και μία περίπτωση εγκεφαλοπάθειας. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί ορισμένα σημάδια ορμονικών αλλαγών (όπως υπερανάπτυξη του μαστού στους άνδρες και κολλική αιμορραγία και/ή πρόωγη ανάπτυξη του μαστού στις γυναίκες).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lysodren

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία. Μετά το άνοιγμα: 1 έτος.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά το «EXP».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lysodren

- Η δραστική ουσία είναι η μιτοτάνη (mitotane). Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μιτοτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άμυλο αραβόσιτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), μακρογόλη 3350, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.

Εμφάνιση του Lysodren και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Lysodren διατίθεται υπό μορφή λευκών, αμφίκυρτων, στρογγυλών, χαρακωμένων δισκίων.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε πλαστικά μπουκάλια των 100 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

ή

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

✂-----✂

ΚΑΡΤΑ LYSODREN ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Κάνω θεραπεία με Lysodren (μιτοτάνη)	Ο γιατρός μου λέγεται:
Είμαι επιρρεπής σε οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια	Τηλέφωνο:
Αν χρειαστώ επείγουσα περίθαλψη, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα προφύλαξης	Για πληροφορίες για το φάρμακο, επικοινωνήστε με: Esteve Pharmaceuticals S.A. Τηλ: + 34 93 446 60 00 medinfo-RD@esteve.com