

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lysodren 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 500 mg mitotaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä, uurrettu tabletti.

Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella on merkintä ”BL”, jonka alapuolella on merkintä ”L1”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle kehittyneen (leikkaushoitoon soveltumattoman, metastasoituneen tai uusiutuneen) lisämunuaiskuoren syövän oireenmukainen hoito.

Lysodrenin vaikutusta ei-toiminnalliseen lisämunuaiskuoren syöpään ei ole selvitetty.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito ja seurata sitä.

Annostus

Aikuisilla hoito tulee aloittaa 2–3 g:n mitotaanin vuorokausiannoksella ja annosta tulee nostaa asteittain (esim. kahden viikon välein) kunnes mitotaanin plasmapitoisuudet saavuttavat annosalueen 14–20 mg/l.

Jos Cushingin oireet on saatava nopeasti hallintaan voimakkaasti oireilevilla potilailla, voivat suuremmat aloitusannokset, 4–6 g vuorokaudessa, olla välttämättömiä ja vuorokausiannosta täytyy ehkä lisätä nopeammin (esim. joka viikko). Aloitusannoksena suurempi kuin 6 g/vrk ei yleensä ole suositeltavaa.

Annoksen säätäminen, tarkkailu ja lopettaminen

Annoksen säätämisen tavoitteena on saavuttaa terapeutinen ikkuna (plasman mitotaanipitoisuuksien annosalue 14–20 mg/l), jolla Lysodrenia voi hyödyntää mahdollisimman tehokkaasti turvallisuuden ollessa hyväksyttävää luokkaa. Jotkin tiedot viittaavat siihen, että lääkitysteho saattaa kasvaa plasman mitotaanipitoisuuden ollessa yli 14 mg/l (ks. kohta 5.1). Plasman yli 20 mg/l:n mitotaanipitoisuuksiin saattaa liittyä vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien neurologista toksisuutta, eikä niistä ole lisähyötyä tehon kannalta, joten tätä kynnyspitoisuutta ei pidä ylittää. Plasman mitotaanipitoisuutta tulee siis tarkkailla, niin että voidaan säädellä Lysodren-annostusta ja välttää pitoisuuden nousua toksisiin arvoihin. Lisätietoja näytteen testauksesta antaa myyntiluvan haltija tai sen paikallinen edustaja (katso kohta 7).

Annos tulee säätää yksilöllisesti plasman mitotaanipitoisuuksien tarkkailuun ja kliiniseen sietokykyyn perustuen, kunnes plasman mitotaanipitoisuudet saavuttavat terapeuttisen ikkunan 14–20 mg/l. Tavoitteena oleva plasman mitotaanipitoisuus saavutetaan tavallisesti 3–5 kuukauden kuluessa.

Plasman mitotaanipitoisuudet tulee arvioida annoksen jokaisen säätämisen jälkeen sekä lyhyin väliajoin (esim. kahden viikon välein), kunnes päästään optimiylläpitoannokseen. Suurta aloitusannosta käytettäessä tarkkailun tulee olla tiheämpää (esim. joka viikko). On huomioitava, ettei annoksen säätö aiheuta välitöntä muutosta plasman mitotaanipitoisuudessa (ks. kohta 4.4). Kudoksiin kertymisen vuoksi on plasman mitotaanipitoisuuksia tarkkailtava säännöllisesti (esim. kuukausittain) myös sen jälkeen, kun on päästy ylläpitoannokseen.

Plasman mitotaanipitoisuuden säännöllinen tarkkailu (esim. joka toinen kuukausi) on välttämätöntä myös hoidon keskeytyksen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa, kun plasman mitotaanipitoisuus on 14–20 mg/l. Koska puoliintumisaika on pidempi, pitoisuudet seerumissa voivat pysyä merkittävinä useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeenkin.

Jos vakavia haittavaikutuksia, esim. neurotoksisuutta esiintyy, mitotaanihoidon väliaikainen keskeytys saattaa olla välttämätöntä. Lievissä toksisuustapauksissa on annosta pienennettävä, kunnes saavutetaan suurin siedetty annos.

Lysodren-hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on kliinisen arvion mukaan hyötyä. Jos kolmen kuukauden hoidon jälkeen suotuisimmalla annoksella ei ole havaittavissa kliinistä hyötyä, on hoito kokonaan lopetettava.

Erityiset väestöryhmät

Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän.

Mitotaanin annostusta lapsipotilaille ei ole määritetty, mutta se näyttää olevan aikuisia vastaava kehon pinta-alan korjaus huomioon ottaen.

Hoito tulee aloittaa lapsilla ja nuorilla annostuksella 1,5–3,5 g/m²/vrk ja tavoitteena on saavuttaa annos 4 g/m²/vrk. Plasman mitotaanipitoisuuksia tulee tarkkailla kuten aikuisilla, ja erityistä huomiota tulee kiinnittää silloin, kun plasmatasot saavuttavat 10 mg/l, sillä plasmatasojen nopeaa nousua saattaa ilmetä. Annosta voidaan alentaa 2–3 kuukauden kuluttua plasman mitotaanitason perusteella tai vakavan toksisuuden ilmetessä.

Maksan vajaatoiminta

Mitotaanin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kokemusta eivätkä tiedot ole riittäviä antamaan suosituksia annoksesta tälle potilasryhmälle. Koska mitotaani metaboloituu pääasiallisesti maksassa, on odotettavissa, että sen plasmapitoisuudet kohoavat maksan vajaatoimintatapauksessa. Mitotaania ei suositella vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta ja maksan toimintaa on välttämätöntä tarkkailla. Plasman mitotaanipitoisuuksien tarkkailu on erityisen suotavaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska kokemukset mitotaanin käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilailla puuttuvat, tiedot ovat riittämättömät annostusohjeiden antamiseksi tälle ryhmälle. Mitotaania ei suositella vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja on oltava varovaisia vajaatoiminnan ollessa vähäisempi. Plasman mitotaanipitoisuuksien tiheä tarkkailu on erityisen suotavaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Koska kokemukset mitotaanin käytöstä iäkkäille potilaille puuttuvat, tiedot ovat riittämättömät annostusohjeiden antamiseksi tälle ryhmälle. Varovaisuutta tulee noudattaa ja plasmapitoisuuksien tarkkailu on erityisen suositeltavaa näiden potilaiden kohdalla.

Antotapa

Kokonaisvuorokausiannos voidaan jakaa kahteen tai kolmeen annokseen riippuen siitä, mikä potilaalle parhaiten sopii. Tabletit tulee ottaa vesilasillisen kanssa runsasrasvaisten aterioiden yhteydessä (ks. kohta 4.5). Potilaita tulee neuvoa olemaan ottamatta mitään sellaista tablettia, jossa näkyy pilaantumisen merkkejä, ja potilaan huoltajia käyttämään kertakäyttökäsineitä tabletteja käsitellessään.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloitusta: Laajat metastaasit on, jos suinkin mahdollista, poistettava leikkauksella ennen mitotaanihoidon aloittamista mitotaanin aiheuttaman nopean sytotoksisen vaikutuksen aiheuttaman infarktirisikin ja kasvaimen verenvuotoriksin minimoimiseksi.

Lisämunuaisen vajaatoiminnan riski: Lisämunuaisen vajaatoiminnan merkkejä esiintyy kaikilla potilailla, joiden kasvain ei ole toiminnallinen ja 75 %:lla potilaista, joiden kasvain on toiminnallinen. Siksi steroideilla annettava korvaushoito saattaa olla välttämätöntä näillä potilailla. Koska mitotaani nostaa steroideja sitovien proteiinien tasoja plasmassa, vapaan kortisolin ja kortikotropiinin (ACTH) määritykset ovat välttämättömiä steroideilla tapahtuvan korvaushoidon suotuisinta annostusta varten (ks. kohta 4.8). Glukokortikoidivaje on yleisempi, mutta siihen voi liittyä myös mineralokortikoidivaje, joten steroidikorvaushoitoa voi olla tarpeen muuttaa vastaavasti.

Sokki, vakava vamma tai infektio: Mitotaanin käyttö on keskeytettävä tilapäisesti heti sokin, vakavan vamman tai infektion jälkeen, koska lisämunuaisen toiminnan heikentäminen on sen pääasiallinen vaikutus. Näissä olosuhteissa on annettava steroideja, koska vaimentunut lisämunuainen ei ehkä heti ala erittää steroideja. Akuutin adrenokortikaalisen vajaatoimintavaaran vuoksi potilaita on kehoitettava kääntymään hoitavan lääkärin puoleen heti, jos on sattunut vamma, infektio tai mikä tahansa muu samanaikainen sairaus. Potilaiden on pidettävä mukanaan lääkepakkauksessa oleva Lysodren-potilaskortti, joka osoittaa, että heillä on alttius lisämunuaisen vajaatoimintaan ja että hätätilanteessa on huolehdittava avunsaannista ja riittävistä varotoimenpiteistä.

Plasmapitoisuuksien seuranta: Plasman mitotaanipitoisuuksia on tarkkailtava mitotaanin annostuksen säätelemiseksi erityisesti silloin, kun suuret aloitusannokset katsotaan tarpeellisiksi. Annoksen säätäminen saattaa olla välttämätöntä halutun hoitotason saavuttamiseksi terapeuttisessa ikkunassa 14–20 mg/l ja tiettyjen haittavaikutusten välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Lisätietoja näytteen testauksesta antaa myyntiluvan haltija tai sen paikallinen edustaja (katso kohta 7).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta: Tietoa ei ole riittävästi tukemaan mitotaanin käyttöä vakavaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lievää tai kohtalaista maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta ja plasman mitotaanipitoisuuksien tarkkailua suositetaan erityisesti (ks. kohta 4.2).

Hepatotoksisuutta on havaittu mitotaanilla hoidetuilla potilailla. Maksavauriotapauksia (hepatosellulaarisia, kolestaattisia ja sekamuotoisia) ja autoimmuunihepatiittia on havaittu. Maksantoimintatestejä (alaniiniaminotransferaasia [ALT], aspartaattiaminotransferaasia [AST], bilirubiinitasoja ja alkalista fosfataasia [AFOS]) tulee tarkkailla säännöllisesti erityisesti hoidon ensimmäisten kuukausien aikana tai silloin, kun on tarpeen nostaa annostusta. Jos aspartaattiaminotransferaasi- ja/tai alaniiniaminotransferaasipitoisuus suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan (ULN) nähden tai alkalisen fosfataasin tai bilirubiinin pitoisuus suurenee yli kaksinkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan (ULN) nähden, on olemassa maksavaurion / maksan vajaatoiminnan riski. Lysodren-hoito pitää tällöin keskeyttää. Hoitoa voidaan

jatkaa lääkärin harkinnan perusteella tapahtuman vaikeusasteesta sekä potilaan kliinisestä kunnosta riippuen.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt: Triglyseridejä on seurattava säännöllisesti Lysodren-annoksesta riippumatta, etenkin jos potilaalla on dyslipidemia tai sen riski (kuten metabolinen oireyhtymä, alkoholin väärinkäyttöä, runsasrasvainen ruokavalio, jne.). Vaikea-asteisen hypertriglyseridemian yhteydessä voidaan harkita triglyseridipitoisuutta alentavaa lääkitystä ja Lysodren-hoidon lopettamista, sillä hypertriglyseridemia on akuutin haimatulehduksen mahdollinen aiheuttaja.

Mitotaanin kertyminen kudoksiin: Rasvakudos voi toimia mitotaanin varastona, ja tästä on seurauksena pidempi puoliintumisaika ja mitotaanin mahdollinen kerääntyminen. Niin ollen mitotaanipitoisuus voi kasvaa huolimatta siitä, että annos on vakio. Sen vuoksi plasman mitotaanipitoisuuden tarkkailu (esim. joka toinen kuukausi) on välttämätöntä myös hoidon keskeytyksen jälkeen, sillä mitotaania voi vapautua pitkäänkin. Varovaisuutta ja plasman mitotaanipitoisuuksien tarkkailua suositellaan hoidettaessa ylipainoisia potilaita tai potilaita, joiden paino on hiljattain laskenut.

Keskushermoston häiriöt: Jatkuva ja pitkäaikainen mitotaanin käyttö suurina annoksina saattaa johtaa palautuviin aivovaurioihin ja toimintahäiriöihin. Käyttäytymistä ja hermotoimintaa koskevat arvioinnit on suoritettava säännöllisin välein varsinkin, jos plasman mitotaanipitoisuudet ovat yli 20 mg/l (ks. kohta 4.8).

Veri ja imukudos: Mitotaanihoito voi vaikuttaa kaikkiin verisoluihin. Leukopeniasta (mukaan lukien neutropenia), anemiasta ja trombositopeniasta on raportoitu usein mitotaanihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrää on seurattava mitotaanihoidon aikana.

Verenvuotoaika: Mitotaanilla hoidettavilla potilailla on raportoitu vuotoajan pidentymistä. Joillakin potilailla voi olla normaali vuotoaika *in vitro*, mutta patologinen adenosiinidifosfaatin (ADP) aiheuttama trombosyyttiaggregaatio. Tämä on otettava huomioon leikkausta harkittaessa (ks. kohta 4.8).

Varfariinin ja kumariinin kaltaiset antikoagulantit: Annettaessa mitotaania potilaille, jotka saavat kumariinin tapaista antikoagulanttihoitoa, potilaita on seurattava tarkkaan siltä varalta, että antikoagulanttiansiosta joudutaan muuttamaan (ks. kohta 4.5).

Sytokromi P450:n ja erityisesti sytokromi 3A4:n avulla metaboloituvat aineet: Mitotaani on maksaentsyymi-induktori ja sitä on käytettävä varoen, jos samanaikaisesti käytetään lääkitystä, joihin maksametaboliolla on vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Premenopausaaliset naiset: Tässä potilasryhmässä on havaittu munasarjojen muiden kuin pahanlaatuisten makrokystien lisääntynyt ilmaantuvuus, ja niitä on usein bilateraalaisesti ja useita. Munasarjojen makrokystat voivat olla oireisia (esim. lantiokipu tai epämiellyttävät tunteet lantiossa, emätinverenvuoto tai kuukautiskierron häiriöt) tai oireettomia. Ilmoituksia on tehty yksittäisistä komplisoituneista kystoista (sivuelinten kiertymä ja verenvuotoinen kystan repeämä). Oireiden on havaittu parantuneen mitotaanihoidon lopettamisen jälkeen. Naisten on hakeuduttava lääkäriin, jos heillä ilmenee gynekologisia oireita, kuten verenvuotoa ja/tai lantiokipu. Mitotaanihoitoa saaneille premenopausaalisille naisille on suositeltavaa tehdä säännöllisesti munasarjojen ultraääniseuranta.

Pediatriset potilaat: Lapsissa ja nuorissa voidaan havaita mitotaanihoidon aikana neuropsykologista jälkeenhäiriöisyyttä. Tällaisissa tapauksissa on syytä tutkia kilpirauhasen toiminta siltä varalta, että mitotaanihoito olisi mahdollisesti heikentänyt kilpirauhasen toimintaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spironolaktoni: Mitotaania ei pidä antaa samaan aikaan spironolaktonin kanssa, koska tämä vaikuttava aine saattaa tehdä mitotaanin tehottomaksi (ks. kohta 4.3).

Varfariinin ja kumariinin kaltaiset antikoagulantit: Mitotaanin on raportoitu kiihdyttävän maksan mikrosomaalientsyymien induktion kautta tapahtuvaa varfariinin metaboliaa, joka aiheuttaa varfariiniansiannon lisäämistarpeen. Tästä syystä potilaita on tarkkailtava huolellisesti verenohennusaineiden annoksen muutostarpeen suhteen, kun mitotaania annetaan potilaille, jotka saavat kumariinin tapaista verenohennuslääkettä.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet: Mitotaanilla on osoitettu olevan sytokromi P450 -entsyymejä indusoiva vaikutus. Täten sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuudet voivat muuttua. Koska tietoja aineenvaihduntaan osallistuvista P450-isoentsyymeistä ei ole, on oltava varovaisia määrättäessä samanaikaisesti tätä reittiä metaboloituvia lääkeaineita, kuten antikonvulsiviset lääkeaineet, rifabutiini, rifampisiini, griseofulviini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Mitotaanilla on erityisesti osoitettu olevan sytokromi 3A4:ää indusoiva vaikutus. Täten sytokromi 3A4:n kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuudet voivat muuttua. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä samanaikaisesti tätä reittiä metaboloituvia lääkeaineita, kuten muun muassa sunitinibia, etoposidia ja midatsolaamia, ja annosta on muutettava asianmukaisesti, kun näitä annetaan samanaikaisesti mitotaanin kanssa. Entsyymi-induktio todennäköisesti jatkuu mitotaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet: Mitotaani saattaa korkeina pitoisuuksina aiheuttaa haitallisia vaikutuksia keskushermostolle (ks. kohta 4.8). Vaikka tarkat tiedot puuttuvat farmakodynaamisesta vuorovaikutuksesta keskushermostossa, on tämä muistettava määrättäessä samaan aikaan keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä.

Runsasrasvainen ruoka: Eri muodoissa annettuja mitotaanivalmisteita koskevat tiedot viittaavat siihen, että lääkkeen otto runsasrasvaisen ruoan kanssa lisää mitotaanin imeytymistä (ks. kohta 5.2).

Hormoneja sitova proteiini: Mitotaanin on osoitettu lisäävän hormoneja sitovien proteiinien (esim. sukihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) ja kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG)) pitoisuuksia plasmassa. Tämä on otettava huomioon hormonaalisten koetulosten tulkinnassa ja se saattaa aiheuttaa gynekomastiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot, jotka perustuvat pieneen määrään mitotaanille altistuneita raskauksia, osoittavat sikiön lisämunaisten epämuodostumia mitotaanialtistuksen jälkeen. Mitotaania on havaittu sikiön napaveressä. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä. Mitotaanilla ei ole eläinkokein suoritettu suvunjatkamistutkimuksia. Samanlaatuisilla aineilla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet niiden myrkyllisyyden sikiölle (ks. kohta 5.3). Lysodren-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä mitotaanihoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan kuin plasmassa on nähtävissä mitotaanipitoisuuksia, mikä voi tarkoittaa useita kuukausia. On otettava huomioon mitotaanin pitkäkestoinen poistuminen elimistöstä sen jälkeen, kun Lysodren-hoito on lopetettu (ks. kohta 5.2).

Imetys

Mitotaanin lipofiilisen luonteen johdosta on syytä uskoa, että se erittyy rintamaitoon. Koska imetettävälle vauvalle aiheutuvat vakavat haittavaikutukset ovat mahdollisia, imetys on vasta-aiheista

mitotaanihoidon aikana (ks. kohta 4.3) eikä hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan kuin mitotaanipitoisuuksia on nähtävissä plasmassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lysodren-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jalkeilla olevia potilaita tulee varoittaa ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuutta koskevat tiedot perustuvat kirjallisuuteen (pääasiassa retrospektiivisiin tutkimuksiin). Yli 80 % mitotaanilla hoidetuista potilaista on kokenut ainakin yhdenlaisen haittavaikutuksen. Alla mainitut reaktiot on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten yleisyys.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus		
	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>			Opportunistinen infektio
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukopenia Pitkittynyt vuotoaika	Anemia Verihiutaleniukkuus	
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet
<i>Umpieritys</i>	Lisämunuaisen vajaatoiminta		Kilpirauhassairaus Hypogonadismi (miehillä)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Heikentynyt ruokahalu Kohonnut kolesteroli Hypertriglyseridemia		Hyperurikemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Sekavuustila		
<i>Hermosto</i>	Ataksia Parestesia Vertigo Uneliaisuus	Mielenterveyden häiriöt Polyneuropatia Liikehäiriö Heitehuimaus Päänsärky	Tasapainohäiriö
<i>Silmät</i>			Makulopatia Verkkokalvoon kohdistuvat toksiset vaikutukset Diplopia Mykiön samentumat Näön huonontuminen Näön sumentuminen
<i>Verisuonisto</i>			Hypertonia Ortostaattinen hypotonia Punastuminen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Limakalvotulehdus Oksentelu Ripuli		Syljen liikaeritys Makuhäiriöt Dyspepsia

	Pahoinvointi Ylävatsakivut		
<i>Maksa ja sappi</i>	Kohonneet maksaentsyymit	Autoimmuuni hepatiitti	Maksavaurio (hepatosellulaarinen/ kolestaattinen / sekamuotoinen)
<i>Iho ja ihonalainen kerros</i>	Ihottuma		Kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihashyökkös		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Hemorraginen kystiitti Verivirtsaisuus Valkuaisvirtsaisuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Gynekomastia		Munasarjojen makrokystat
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia		Korkea kuume Yleistynyt kipu
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut veren kolesterolipitoisuus Kohonnut veren triglyseridipitoisuus		Veren alentunut virtsaahappopitoisuus Veren androsteenidionipitoisuuden lasku (naisilla) Veren testosteronipitoisuuden lasku (naisilla) Sukupuolihormoneja sitovan globuliinin pitoisuuden nousu Veren vapaan testosteronin pitoisuuden lasku (miehillä) Kohonnut kortikosteroideja sitovan globuliinin pitoisuus Kohonnut tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuus

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Useimmin raportoidut häiriöt koskevat ruoansulatusta (10–100 % potilaista) ja ne häviävät, kun annosta pienennetään. Eräät näistä vaikutuksista (ruokahaluttomuus) saattavat olla merkkejä alkavasta keskushermoston häiriöstä.

Noin 40 % potilaista kokee haitallisia hermoston sivuvaikutuksia. Muita kirjallisuudessa raportoituja hermostollisia sivuvaikutuksia ovat esimerkiksi muistihäiriöt aggressiivisuus, tasapainohäiriö, puhevaikeus tai Parkinsonin oireyhtymä. Esiintyvät vakavat haitalliset sivuvaikutukset liittyvät mitotaanin jatkuvaan kertymiseen ja ne ilmenevät todennäköisimmin plasman mitotaanipitoisuuden ollessa 20 mg/l tai enemmän. Pitkäaikaisessa ja suurilla annoksilla jatkuneessa käytössä saattaa esiintyä aivot toiminnan häiriöitä. Hermoston haitalliset sivuvaikutukset vaikuttavat häviävän mitotaanin hoidon päätyttyä ja plasmapitoisuuksien alentuessa (ks. kohta 4.4).

Ihottumat, joita on raportoitu 5–25 %:lla potilaista, eivät näytä riippuvan annoksen suuruudesta.

Leukopeniaa on raportoitu 8–12 %:lla potilaista. Pitkittynyttä vuotoaika esiintyy usein (90 %). Vaikka tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta ja sen yhteys mitotaaniin tai varsinaiseen tautiin on epävarma, se on otettava huomioon leikkausta suunniteltaessa.

Maksaentsyymien aktiviteetti (Gamma-GT, aminotransferaasi, alkalinen fosfataasi) tavallisesti lisääntyy. Maksaentsyymitasot palaavat yleensä normaaliin mitotaaniannosta alennettaessa tai keskeytettäessä mitotaanihoito tilapäisesti tai lopetettaessa se. Autoimmuunimaksatulehdistusta on kuitenkin raportoitu 7 %:lla potilaista ilman tarkempaa tietoa sen mekanismista. Vakavia maksavaurioita (akuutti maksan vajaatoiminta ja hepaattinen enkefalopatia) on havaittu hyvin harvoin.

Hypogonadismi: miehillä on kuvattu hypogonadismia (oireita ovat mm. gynekomastia, libidon heikentyminen, erektiohäiriöt, hedelmällisyyshäiriöt).

Premenopausaaliset naiset

Muita kuin pahanlaatuisia munasarjojen makrokystia (joiden oireita ovat esimerkiksi lantiokipu, emätinverenvuoto, kuukautishäiriöt tai jotka voivat olla oireettomia) on kuvattu.

Pediatriset potilaat

Neuropsykologista taantumista voidaan havaita mitotaanihoidon yhteydessä. Tällöin tulee tutkia kilpirauhasen toiminta, jotta voitaisiin todeta mahdollinen hoitoon liittyvä kilpirauhasvaurio. Kilpirauhasen alitoimintaa ja kasvun hidastumista saatetaan myös havaita. Yksi enkefalopatiatapaus on havaittu lapsipotilaalla viisi kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksen uskottiin liittyvän mitotaanin plasmapitoisuuden nousuun tasolle 34,5 mg/l. Kuuden kuukauden kuluttua mitotaania ei enää havaittu plasmassa ja potilas parani kliinisesti. Estrogeenin kaltaisia vaikutuksia (kuten gynekomastiaa miehillä ja rintojen kasvua ja/tai verenvuotoa emättimestä naisilla) on todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mitotaanin yliannostuksesta voi aiheutua keskushermoston vaurioita varsinkin, jos plasman mitotaanipitoisuudet nousevat yli 20 mg/l:n tason. Mitotaanin yliannostukselle ei ole mitään tunnettua vastalääkettä. Lysodren-hoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita. Potilasta on seurattava tarkkaan ottaen huomioon, että vaurio on korjautuva, mutta pitkän puoliintumisaikan sekä mitotaanin rasvaan sitoutumisen huomioon ottaen normaalitilaan palautuminen voi viedä useita viikkoja. Muihin vaikutuksiin tulee vastata oireiden mukaisesti. Rasvaan sitoutumisen johdosta mitotaania ei voi eliminoida dialyysillä.

On suotavaa lisätä plasman mitotaanipitoisuuden tarkkailun tiheyttä (esim. joka toinen viikko) potilailla, joilla on yliannostusvaara (esim. munuais- tai maksavikaisilla, ylipainoisilla potilailla tai äskettäin paljon laihtuneilla potilailla).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX23

Vaikutusmekanismi

Mitotaani on lisämunuaiseen sytotoksisesti vaikuttava aine, vaikka se voi ilmeisesti myös estää lisämunuaisen toiminnan ilman solutuhoo. Sen biokemiallista käyttäytymistä ei tunneta. Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että mitotaani muuttaa steroidien perifeeristä aineenvaihduntaa ja että se myös suoraan tukahduttaa lisämunuaisen kuoren. Mitotaanin nauttiminen muuttaa ihmisessä kortisolin aineenvaihduntaa lisämunuaisen ulkopuolella, mistä johtuu mitattava 17-hydroksikortikosteroidien

vähentäminen, vaikka kortikosteroidien plasmapitoisuudet eivät alene. Ilmeisesti mitotaani aikaansaa 6-beeta-hydroksikolesterolin lisääntyneen muodostumisen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mitotaania ei ole tutkittu täysimittaisessa kliinisessä kehitysohjelmassa. Käytettävissä olevat kliiniset tiedot ovat peräisin pääasiallisesti leikkaushoitoon soveltumattomista tai metastasoituneesta lisämunuaisyyöpää koskevista julkaisuista. Neljän tutkimustuloksen mukaan mitotaanihoito ei lisännyt yleistä eloonjäämismahdollisuutta, kun sen sijaan viidessä tapauksessa oli havaittu pitempiaikaista eloonjääntä. Viimeksi mainituissa tutkimuksissa havaittiin pidennystä vain kolmessa tapauksessa, joissa plasman mitotaanipitoisuus oli yli 14 mg/l.

Mitotaanin plasmapitoisuutta ja mahdollista suhdetta tehoon tutkittiin FIRM ACT -tutkimuksessa. Se on satunnaistettu, prospektiivinen, kontrolloitu, avoin rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin etoposidin, doksorubisiinin ja sisplatiinin plus mitotaanin (EDP/M) tehoa streptotsosiinin plus mitotaanin (Sz/M) tehoon ensilinjan hoitona 304 potilaalla. Analyysissä oli potilaita, jotka saavuttivat mitotaanipitoisuuden ≥ 14 mg/l ainakin kerran 6 kuukauden aikana ja potilaita, joiden mitotaanipitoisuus oli < 14 mg/l. Analyysin tuloksista voidaan mahdollisesti päätellä, että potilaiden, joiden mitotaanipitoisuus oli ≥ 14 mg/l, taudin hallinta (DCR, disease control rate) parani (62,9 % vs. 33,5 %; $p < 0,0001$). Tuloksia on kuitenkin tulkittava varovasti, sillä mitotaanivaikutukset eivät olleet tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma.

Mitotaani aiheuttaa lisäksi lisämunuaisen vajaatoimintatilan, mikä johtaa Cushing-oireyhtymän katoamiseen potilailla, joilla on hormoneja erittävä lisämunuaisen syöpä, ja vaatii hormonaalista tukihoitoa.

Pediatriset potilaat

Kliiniset tiedot ovat pääasiallisesti peräisin diagnoosin ajankohtana 5 kk:n – 16 vuoden ikäisillä (mediaani-ikä 4 vuotta) lapsilla ja nuorilla tehdystä prospektiivisestä hoitotutkimuksesta ($n = 24$ potilasta), joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton primääriksvain tai joilla oli uusiutunut tai metastasoitunut tauti. Useimmilla lapsilla (75 %) oli endokriinisia oireita. Mitotaania annettiin yksin tai yhdessä eri solunsalpaajien kanssa. Tauditon aika oli keskimäärin 7 kuukautta (2–16 kk). Tauti uusiutui 40 %:lla lapsista; viiden vuoden kohdalla eloonjääneitä oli 49 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimuksessa, joka suoritettiin kahdeksalla lisämunuaisyyöpotilaalla, joita hoidettiin vuorokausiannoksella 2–3 g mitotaania, todettiin erittäin merkittävä korrelaatio plasman mitotaanipitoisuuden ja lääkkeen kokonaisannostuksen välillä. Plasman mitotaanipitoisuuden tavoitetaso (14 g/l) saavutettiin kaikilla potilailla 3–5 kuukaudessa ja mitotaanin kokonaisannos asettui välille 283–387 g (mediaaniarvo 363 g). Noin 500 g:n kumulatiivisella annoksella mitotaania saavutettiin kynnystaso 20 mg/l. Eräessä toisessa tutkimuksessa annettiin kolmelle lisämunuaisen syöpäpotilaalle Lysodrenia tarkan ohjelman mukaisesti, joka salli suuren annoksen antamisen nopeasti, jos potilas sietä sen hyvin: 3 g (3 eränä) ensimmäisenä päivänä, 4,5 g toisena, 6 g kolmantena, 7,5 g neljäntenä ja 9 g viidentenä päivänä. Tätä Lysodren-annosta jatkettiin tai alennettiin haittavaikutusten ja plasman mitotaanipitoisuuden mukaan. Lysodren-kertymän ja plasman mitotaanipitoisuuden välillä oli lineaarinen positiivinen korrelaatio. Kahdella kolmesta potilaasta saavutettiin yli 14 mg/l:n mitotaanipitoisuus plasmassa 15 päivässä ja kolmannella yli 20 mg/l noin 30 päivässä. Lisäksi molemmissa tutkimuksissa eräiden potilaiden plasman mitotaanipitoisuus kohosi jatkuvasti vaikka päivittäinen annos pidettiin ennallaan tai sitä pienennettiin.

Jakautuminen

Potilaiden ruumiinavauksista saadut tiedot osoittavat, että mitotaania on lähes kaikissa kehon kudoksissa ja se varastoituu pääasiassa rasvakudokseen.

Biotransformaatio

Ihmisen aineenvaihduntatutkimuksissa on todettu vastaavan hapon, 1,1-(o,p'-diklorodifenyyli) etikkahappo (o,p'-DDA), olevan pääasiallinen verenkierrassa oleva aineenvaihduntatuote yhdessä vähäisempien 1,1-(o,p'-diklorodifenyyli) -2,2 dikloroteeni (o,p'-DDE)-määrien kanssa, jotka ovat mitotaanin analogeja. Yhtään muuttumatonta mitotaania ei ole löytynyt sapesta eikä virtsasta, missä o,p'-DDA:ta on eniten sen useiden hydroksylaattimetaboliittien kanssa. Tietoja induktiosta sytokromi P450:n kanssa, ks. kohta 4.5.

Eliminaatio

Suonensisäisen annon jälkeen 25 % annoksesta oli erittynyt metaboliitteina vuorokauden sisällä. Mitotaanihoidon päätyttyä rasvakudokseen varastoitunut aine vapautuu hitaasti. Raportoidut puoliintumisaajat plasmassa ovat 18–159 vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitotaanin yleistä toksisuutta koskevaa ei-kliinistä tietoa on rajoitetusti.

Mitotaanilla ei ole tehty suvun jatkamiseen liittyviä toksisuustutkimuksia. Diklorodifenyyli-2,2,4-trikloro-5-hydroksy-1,3-bis(4-kloorofenyyli) (DDT) ja muilla samankaltaisilla polyklorinoiduilla bifenyyleillä tiedetään kuitenkin olevan hedelmällisyyttä, raskautta ja kehitystä vaurioittavia vaikutuksia ja mitotaanilla voi olettaa olevan samoja ominaisuuksia.

Mitotaanin mahdollista genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Makrogoli 3350
Vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Neliömäinen läpinäkymätön valkea HDPE-purkki, jossa on kierteillä varustettu suuaukko ja joka sisältää 100 tablettia.
Pakkauskoko 1 purkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Muut henkilöt kuin potilas ja/tai hänen hoitajansa ja varsinkaan raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä tätä lääkevalmistetta. Hoitajien on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään tabletteja.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/273/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Italia

tai

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**ULKOKARTONKIPAKKAUS
PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lysodren 500 mg tabletit
mitotaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin tabletti sisältää 500 mg mitotaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti
100 tabletin purkki

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen.
Lääkevalmistetta saavat käsitellä vain potilaat ja huoltajat, jotka käyttävät suojakäsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avaamisen jälkeen: 1 vuosi

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/273/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lysodren (*pistekirjoitus koskee vain ulkopakkausta*)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lysodren 500 mg tabletit mitotaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Pidä tämän pakkausselosteen lopussa oleva potilaskortti aina mukanas.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lysodren on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lysodrenia
3. Miten Lysodrenia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lysodrenin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lysodren on ja mihin sitä käytetään

Lysodren on antitumoraalinen lääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on mitotaani.

Tätä lääkettä käytetään lisämunuaisten pitkälle edenneiden, leikkaushoitoon soveltumattomien, metastasoituneiden tai uusiutuneiden pahanlaatuisten kasvaimien oireiden hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lysodrenia

Älä ota Lysodren-valmistetta

- jos olet allerginen mitotaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät. Et saa imettää käyttäessäsi Lysodrenia.
- jos sinua hoidetaan spironolaktonia sisältävillä lääkkeillä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Lysodren”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lysodrenia.

Sinun pitää ilmoittaa lääkärillesi, jos mikä tahansa seuraavista pätee sinuun:

- jos saat jonkin vamman (sokki tai vakava trauma), infektion tai jos sinulla on mikä tahansa sairaus ottaessasi Lysodrenia. Kerro välittömästi lääkärillesi, joka saattaa päättää keskeyttää hoidon väliaikaisesti.
- jos sinulla on maksaongelmia: kerro lääkärillesi, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista maksaongelmien merkeistä tai oireista Lysodren-hoidon aikana: kutinaa, kellertävät silmät tai iho, tummaa virtsaa ja kipua tai epämiellyttävää tunnetta ylävatsassa oikealla puolella. Lääkärin tulee määrätä sinulle verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi ennen Lysodren-hoitoa ja sen aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Lysodren-hoidon.
- jos sinulla on vakavia munuaisongelmia

- jos käytät parhaillaan mitä tahansa alla mainituista lääkkeistä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Lysodren”)
- jos sinulla on gynekologisia oireita, kuten emätinverenvuotoa, kuukautishäiriöitä ja/tai lantiokipua.

Tätä lääkettä eivät saa käsitellä muut kuin potilas ja hänen huoltajansa, eivätkä varsinkaan raskaana olevat naiset. Huoltajien tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä tabletteja käsitellessään.

Lysodren-hoidon aikana

Lysodren voi vähentää tilapäisesti lisämunuaisen tuottamien hormonien (kortisolin) määrää, mutta lääkäri korjaa tämän asianmukaisella hormonilääkityksellä (steroideja).

Lysodren voi aiheuttaa verenvuotojen kestämisen tavanomaista pidempään. Jos sinulle on tehtävä leikkaus tai hammastoimenpiteitä Lysodren-hoidon aikana, terveydenhuollon ammattilainen ottaa verikokeita tarkistaakseen pitkittyneen verenvuodon riskin.

Pidä aina mukanasasi tämän pakkausselosteen lopussa oleva Lysodren-potilaskortti.

Muut lääkevalmisteet ja Lysodren

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Et saa käyttää Lysodrenia spironolaktonia sisältävien lääkkeiden kanssa, joita usein käytetään diureettina sydän-, maksa- tai munuaissairauksissa.

Lysodrenilla saattaa olla yhteisvaikutuksia useiden lääkkeiden kanssa. Sinun pitää sen vuoksi kertoa lääkärillesi, jos käytät mitä tahansa seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:

- varfariini tai muut antikoagulantit (verenohennuslääkkeet), joita käytetään verihyytymien estämiseen. Käyttämäsi antikoagulantin annosta voi olla tarpeen säätää.
- epilepsialääkkeet
- tuberkuloosin hoidossa käytettävät rifabutiini tai rifampisiini
- sieni-infektioiden hoidossa käytettävä griseofulviini
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet
- sunitinibi, etoposidi syövän hoitoon
- midatsolaami, jota käytetään rauhoittavana lääkkeenä (sedatiivina).

Lysodren ruuan ja juoman kanssa

Lysodren tulee ottaa mieluiten aterioiden yhteydessä, jotka sisältävät runsasrasvaisia ruokia, esim. maitoa, suklaata tai öljyä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Lysodren saattaa vahingoittaa sikiötä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian sen selvittämiseksi, jatketaanko Lysodren-hoitoa vai lopetetaanko se.

Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lysodren-hoidon aikana, ja vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Vauvallesi aiheutuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi et saa imettää Lysodren-hoidon aikana etkä hoidon lopettamisen jälkeenkään. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lysodren vaikuttaa voimakkaasti ajo- ja koneiden käyttökykyysi. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

3. Miten Lysodrenia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja annostelu aikataulu

Tavallinen aloitusannos aikuisille on 2–3 g (4–6 tablettia) vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa aloittaa hoidon suuremmilla annoksilla, kuten 4–6 g (8–12 tablettia).

Sinulle suotuisimman annoksen löytämiseksi lääkärisi tarkkailee säännöllisesti veresi sisältämiä Lysodren-tasoja. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää Lysodren-hoidon väliaikaisesti tai pienentää annosta, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lysodrenin vuorokautinen aloitusannos on 1,5–3,5 g/kehon pinta-alan m² (lääkärisi laskee annoksen lapsen painon ja pituuden mukaan). Tähän ikäryhmään kuuluvilla potilailla saadut kokemukset ovat hyvin niukkoja.

Annostelutapa

Sinun tulee niellä tabletit vesilasillisen kanssa runsasrasvaisia ruokia sisältävien aterioiden yhteydessä. Voit jakaa vuorokaudessa otettavan kokonaisannoksen kahteen tai kolmeen osaan.

Jos otat enemmän Lysodrenia kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärillesi heti, jos olet vahingossa ottanut enemmän Lysodrenia kuin olisi pitänyt tai jos lapsi on vahingossa niellyt sitä.

Jos unohdat ottaa Lysodrenia

Jos olet vahingossa unohtanut annoksen, ota seuraava normaalin aikataulun mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärillesi, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- lisämunuaisen vajaatoiminta: väsymys, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, sekavuus
- anemia: ihon kalpeus, lihasväsymys, hengästyneisyyden tuntu, huimaus etenkin seisomaan noustessa
- maksavaurio: ihon ja silmien kellertävyys, kutina, pahoinvointi, ripuli, väsymys, virtsan värjäytyminen tummaksi
- neurologiset häiriöt: liike- ja koordinaatiohäiriöt, epänormaalit tuntemukset esim. ”muurahaisia iholla”, muistin menetys, keskittymisvaikeus, puhevaikeus, huimaus

Nämä oireet saattavat olla osoitus komplikaatioista, joiden hoitamiseen voidaan tarvita erityistä lääkitystä.

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä tietyillä esiintymistiheyksillä, jotka määritetään seuraavasti:

- hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä 10 käyttäjästä
- yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä 10 käyttäjästä
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia

- oksentelu, pahoinvointi (huonovointisuus), ripuli, mahakipu

- ruokahaluttomuus
- epänormaali tuntemukset, esim. ”muurahaisia iholla”
- liike- ja koordinaatiohäiriöt, huimaus, sekavuustila
- unisuus, uupumus, lihasheikkous (lihasten väsyminen rasituksen aikana)
- limakalvotulehdus (turvotus, kuumuus, kipu), ihottuma
- verihäiriöt (pidentynyt verenvuotoaika)
- kolesterolin, triglyseridien (rasvojen) ja maksaentsyymien nousu (verikokeissa)
- valkoisten verisolujen määrän väheneminen
- rintojen ylikehittymien miehillä
- lisämunuaisen vajaatoiminta (saattaa aiheuttaa väsymystä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, sekavuutta)

Yleisiä häiritseviä vaikutuksia

- heitehuimaus, päänsärky
- perifeerisen hermoston häiriöt: tunneasteihin liittyvää, lihasheikkous ja lihasten surkastuminen, jänneheijasteen väheneminen ja vasomotoriset oireet, esim. kuumat aallot, hikoilu ja unihäiriöt)
- henkiset häiriöt (esim. muistinmenetykset, keskittymisvaikeus)
- liikehäiriö
- punaisten verisolujen väheneminen (anemia, johon liittyy sellaisia oireita kuten ihon kalpeus ja uupumus), verihiutaleiden väheneminen (voi saada sinut heremmäksi saamaan mustelmia ja verenvuotoja)
- hepatiitti (autoimmuuni) (saattaa aiheuttaa ihon ja silmien kellertävyyttä, virtsan värjäytymistä tummaksi)
- lihasten koordinoitavuusvaikeudet

Esiintymistiheyttä ei tunneta

- kuume
- yleiskipu
- punastuminen, korkea tai matala verenpaine, heitehuimauksen/huimauksen tunne kun nouset äkkiä seisomaan
- syljenerityksen lisääntyminen
- silmään liittyvät häiriöt: näön heikkeneminen, näön hämärtäminen, kahtena näkeminen, kuvien vääristyminen, valoherkkyys
- opportunistinen infektio
- maksavaurio (saattaa aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan värjäytymistä tummaksi)
- verikokeissa todettava ureahapon väheneminen
- rakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa
- veren esiintyminen virtsassa, proteiinien esiintyminen virtsassa
- tasapainohäiriöt
- makuaistin vääristymät
- heikentynyt ruuansulatus
- munasarjojen makrokystat (joiden oireita ovat esimerkiksi lantiokipu, emätinverenvuoto ja kuukautishäiriöt tai jotka voivat olla oireettomia)
- veren androsteenedionipitoisuuden (sukupuolihormonien esimuoto) lasku verikokeissa naisilla
- veren testosteronipitoisuuden (sukupuolihormoni) lasku verikokeissa naisilla
- sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (proteiini) pitoisuuden nousu verikokeissa
- kortikosteroideja sitovan globuliinin suurentunut pitoisuus verikokeissa
- tyroksiinia sitovan globuliinin suurentunut pitoisuus verikokeissa
- veren vapaan testosteronin (sukupuolihormoni) pitoisuuden lasku verikokeissa miehillä
- testosteronin puutos (hypogonadismi) miehillä (oireita ovat mm. rintojen kasvu, sukuvietin heikkeneminen, erektiohäiriöt, hedelmällisyyshäiriöt)
- allergiset reaktiot, kutina.

Lapsilla ja nuorilla on havaittu kilpirauhasongelmia, neuropsykologista ja kasvun hidastumista sekä yksi enkefalopatiatapaus. Lisäksi on havaittu jotakin merkkejä hormonaalisista muutoksista (kuten rintojen kasvua miehillä ja verenvuotoa emättimestä ja/tai rintojen kasvua varhaisessa vaiheessa naisilla).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lysodren-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lysodren sisältää

- Vaikuttava aine on mitotaani. Jokainen tabletti sisältää 500 mg mitotaania.
- Muut aineet ovat maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), makrogoli 3350 ja vedetön kolloidinen piidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lysodren-tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia, pyöreitä ja uurrettuja.

Lysodren on saatavissa 100 tabletin muovipurkeissa.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

tai

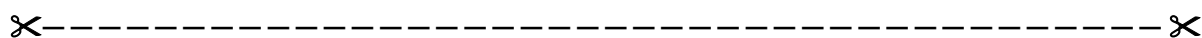
Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.



LYSODREN-POTILASKORTTI

Olen Lysodren (mitotaani-) -hoidossa. Olen altis akuutille lisämunuaisten vajaatoiminnalle. Ensi- ja tehohoidossa on huolehdittava tarpeellisista sitä ehkäisevistä toimenpiteistä.	Lääkäriini nimi on: Puhelin: Valmistetta koskevia tietoja saa osoitteesta: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Puh.: +34 93 446 60 00</i> <i><u>medinfo-RD@esteve.com</u></i>
--	--