

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lysodren 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg mitotana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, bikonveksne, okrugle tablete s razdjelnom crtom.

Tablete na jednoj strani imaju razdjelnu crtu, a na drugoj strani „BL” utisnuto iznad „L1”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje uznapredovalog (neresektabilnog, metastatskog ili relapsnog) karcinoma kore nadbubrežne žlijezde.

Učinak Lysodrena na nefunkcionalne karcinome kore nadbubrežne žlijezde nije ustanovljen.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i pratiti liječnik specijalist s odgovarajućim iskustvom.

Doziranje

Liječenje odraslih je potrebno započeti s 2 – 3 g mitotana dnevno i postupno povećavati (npr. u razmacima od dva tjedna) dok razina mitotana u plazmi ne dostigne terapijski prozor 14 – 20 mg/l.

Ako treba hitno kontrolirati simptome Cushingovog sindroma u bolesnika u kojih su simptomi jako izraženi, potrebne početne doze mogu biti više, između 4 – 6 g dnevno, a dnevna doza se povisuje češće (npr. svaki tjedan). Općenito se ne preporučuje početna doza viša od 6 g dnevno.

Prilagođavanje doze, praćenje i prekid primjene

Cilj prilagođavanja doze je dostizanje terapijskog prozora (razina mitotana u plazmi 14 – 20 mg/l) što osigurava najpovoljniju uporabu Lysodrena uz prihvatljivu sigurnost. Prema nekim podacima razine mitotana u plazmi iznad 14 mg/l mogu rezultirati povećanom djelotvornošću (vidjeti dio 5.1). Razine mitotana u plazmi više od 20 mg/l mogu biti povezane s teškim neželjenim učincima, uključujući neurološku toksičnost, i ne pružaju dodatnu korist u smislu djelotvornosti lijeka, stoga ovaj prag ne smije biti prekoračen. Stoga je razine mitotana u plazmi potrebno kontrolirati u svrhu prilagodbe doze Lysodrena i izbjegavanja dostizanja toksičnih razina. Za više informacija o testiranju uzoraka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7.).

Doziranje treba prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju razina mitotana u plazmi i kliničke tolerancije sve dok razina mitotana u plazmi ne dostigne terapijski prozor od 14 – 20 mg/l. Ciljna koncentracija u plazmi obično se dostiže unutar razdoblja od 3 do 5 mjeseci.

Razine mitotana u plazmi moraju se odrediti nakon svake prilagodbe doze i u čestim razmacima (npr.

svaka dva tjedna) sve do dostizanja najpovoljnije doze održavanja. Kada se koristi veća početna doza kontrole moraju biti znatno češće (npr. svaki tjedan). Treba uzeti u obzir da prilagodba doze ne izaziva neposredne promjene razina mitotana u plazmi (vidjeti dio 4.4). Osim toga, nakon dostizanja doze održavanja razine mitotana u plazmi je potrebno redovito kontrolirati (npr. jednom mjesečno) zbog nakupljanja u tkivu.

Redovite kontrole razina mitotana u plazmi (npr. svaka dva mjeseca) su također potrebne nakon prekida liječenja. Liječenje može biti nastavljano kada razine mitotana u plazmi budu u rasponu između 14 – 20 mg/l. Zbog produljenog poluvijeka, značajne koncentracije u serumu mogu se biti prisutne tjednima nakon prekida liječenja.

Ako se pojave ozbiljne nuspojave kao što je neurotoksičnost, liječenje mitotanom može biti potrebno privremeno prekinuti. U slučaju blage toksičnosti dozu treba smanjiti do dostizanja maksimalne doze podnošenja.

Liječenje Lysodrenom treba nastaviti dok se god primjećuje klinička korist. Liječenje treba trajno prekinuti ako nakon 3 mjeseca primjene najpovoljnijih doza klinička korist nije vidljiva.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primjene u djece je ograničeno.

Doziranje mitotana u pedijatriji nije točno određeno no čini se jednakim kao u odraslih uz prilagođavanje prema tjelesnoj površini.

Liječenje u djece i adolescenata treba započeti s 1,5 do 3,5 g/m²/dnevno s ciljem dostizanja 4 g/m²/dnevno. Razine mitotana u plazmi treba kontrolirati kao u odraslih, osobito pažljivo kada se dostigne razina u plazmi od 10 mg/l jer može biti primijećen brzi rast razina u plazmi. Nakon 2 do 3 mjeseca doza se može smanjiti sukladno razinama mitotana u plazmi ili u slučaju ozbiljne toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nema iskustva s uporabom mitotana te su podaci nedovoljni za davanje preporuke o doziranju u ovoj skupini. Kako se mitotan uglavnom metabolizira u jetri, u slučaju oštećenja funkcije jetre očekuje se povećanje razina mitotana u plazmi. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre uporaba mitotana se ne preporučuje. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez i redovito nadziranje funkcije jetre. U tih bolesnika se posebno preporučuje kontrola razina mitotana u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nema iskustva s uporabom mitotana te su podaci nedovoljni za davanje preporuke o doziranju u ovoj skupini. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uporaba mitotana se ne preporučuje, a u slučajevima blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega potreban je oprez. U tih bolesnika se posebno preporučuju kontrole razina mitotana u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika nema iskustva s uporabom mitotana te su podaci nedovoljni za davanje preporuke o doziranju u ovoj skupini. U tih bolesnika potreban je oprez, te se posebno preporučuju česte kontrole razina mitotana u plazmi.

Način primjene

Ukupna dnevna doza može biti podijeljena u dvije ili tri doze kako odgovara bolesniku. Tabletu treba uzeti s čašom vode tijekom obroka hrane bogate mastima (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da ne uzimaju tablete koje pokazuju znakove oštećenja, a njegovatelje da nose rukavice za jednokratnu uporabu kada upotrebljavaju tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istovremena uporaba sa spironolaktonom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja: Prije početka liječenja mitotanom kirurški je potrebno ukloniti velike metastatske mase u što većem obimu kako bi se smanjio rizik infarkta i krvarenja u tumor zbog brzog citotoksičnog učinka mitotana.

Rizik insuficijencije nadbubrežne žlijezde: Svi bolesnici s nefunkcionalnim tumorima i 75% bolesnika s funkcionalnim tumorima pokazuju znakove insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Stoga u tih bolesnika može biti potrebno nadomjestiti steroidne hormone. Kako mitotan povisuje u plazmi razine proteina koji vežu steroidne hormone, za najpovoljnije doziranje nadomjestka steroidnih hormona potrebno je odrediti slobodni kortizol i kortikotropin (ACTH) (vidjeti dio 4.8). Nedostatak glukokortikoida je češći, ali nedostatak mineralokortikoida također može biti prisutan te će nadomjesnu steroidnu terapiju možda trebati prilagoditi u skladu s tim.

Šok, teška ozljeda ili infekcija: Primjena mitotana treba biti prolazno prekinuta odmah kod razvoja šoka, teške ozljede ili infekcije jer primarno djeluje supresijom nadbubrežne žlijezde. U tim okolnostima treba primijeniti egzogene steroidne hormone jer suprimirana nadbubrežna žlijezda ne mora odmah započeti sekreciju steroidnih hormona. Bolesnike treba savjetovati da kontaktiraju svog liječnika odmah nakon ozljede, infekcije ili pojave bilo koje druge prateće bolesti zbog povećanog rizika akutne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde. Bolesnici moraju sa sobom nositi Lysodren karticu za bolesnika priloženu uz uputu o lijeku koja upućuje na njihovu sklonost insuficijenciji nadbubrežne žlijezde i potrebu primjene odgovarajućih mjera opreza u slučaju hitnog liječenja.

Kontrola razina u plazmi: Razine mitotana u plazmi treba kontrolirati zbog prilagodbe doze mitotana, osobito ako je procijenjeno da su potrebne više početne doze. Prilagodba doze može biti potrebna za postizanje željenih terapijskih razina u prozoru između 14 - 20 mg/l i za izbjegavanje određenih nuspojava (vidjeti dio 4.2). Za više informacija o testiranju uzoraka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7.).

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega: Nema dovoljno podataka koji podupiru primjenu mitotana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potreban je oprez te se osobito preporučuju kontrole razina mitotana u plazmi (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih mitotanom uočena je hepatotoksičnost. Uočeni su slučajevi oštećenja jetre (hepatocelularno, kolestatsko i mješovito) i autoimunog hepatitisa. Redovito treba provoditi testove jetrene funkcije (razine alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST], bilirubina i alkalne fosfataze [AF]), osobito tijekom prvih mjeseci liječenja ili kada je potrebno povećanje doze. Ako su vrijednosti AST-a i/ili ALT-a povišene > 5 x gornja granica normale (GGN) ili je vrijednost AF-a ili bilirubina > 2 x GGN, postoji rizik od oštećenja/zatajenja jetre. U tom slučaju, liječenje Lysodrenom treba prekinuti. Liječenje se može nastaviti prema odluci liječnika ovisno o težini događaja kao i kliničkog stanja bolesnika.

Poremećaji metabolizma i prehrane: Bez obzira na dozu Lysodrena, trigliceride treba redovito pratiti, osobito u bolesnika s dislipidemijom ili rizikom od dislipidemije (kao što su metabolički sindrom, zlouporaba alkohola, prehrana s visokim udjelom masti...). U slučaju teške hipertrigliceridemije, može se razmotriti terapija za snižavanje triglicerida i prekid uzimanja Lysodrena, jer je teška hiperlipidemija potencijalni uzročnik akutnog pankreatitisa.

Nakupljanje mitotana u tkivima: Masno tkivo može djelovati kao spremnik mitotana rezultirajući produljenim poluvijekom i mogućim nakupljanjem mitotana. Posljedično, razine mitotana mogu rasti

usprkos istim dozama. Stoga je također potrebno kontrolirati razine mitotana u plazmi nakon prekida liječenja (npr. svaka dva mjeseca) zbog moguće pojave produženog otpuštanja mitotana. Oprez i pažljivo kontroliranje razina mitotana u plazmi osobito se preporučuje tijekom liječenja bolesnika prekomjerne tjelesne težine i u bolesnika s nedavnim gubitkom tjelesne težine.

Poremećaji središnjeg živčanog sustava: Dugotrajna neprekinuta primjena visokih doza mitotana može voditi reverzibilnom oštećenju i poremećaju funkcije mozga. Procjena ponašanja i neurološka procjena moraju biti učinjeni u redovitim razmacima, osobito ako razine mitotana u plazmi prelaze 20 mg/l (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji krvi i limfnog sustava: Liječenjem mitotanom mogu biti zahvaćene sve krvne stanice. Tijekom liječenja mitotanom često se opisuju leukopenija (uključujući neutropeniju), anemija i trombocitopenija (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja mitotanom mora se kontrolirati broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita.

Vrijeme krvarenja: U bolesnika liječenih mitotanom zabilježeno je produženo vrijeme krvarenja. U nekih bolesnika, vrijeme krvarenja *in vitro* može biti normalno, ali s patološkom agregacijom trombocita izazvanom adenozin difosfatom (ADP). Ovo treba uzeti u obzir kada se razmatra operacija (vidjeti dio 4.8).

Varfarin i antikoagulansi slični kumarinu: bolesnike na antikoagulansima sličnim kumarinu potrebno je pažljivo kontrolirati kada im se primjenjuje mitotan zbog promjene potrebne doze antikoagulansa (vidjeti dio 4.5).

Tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 i osobito putem citokroma 3A4: Mitotan je induktor enzima jetre i treba se koristiti s oprezom u slučaju istovremene primjene s lijekovima na koje utječe metabolizam jetre (vidjeti dio 4.5).

Žene u predmenopauzi: U toj je populaciji uočena veća incidencija nemalignih makrocista jajnika, često bilateralnih i multiplih. Makrociste jajnika mogu biti simptomatske (npr. bol ili nelagoda u zdjelici, vaginalno krvarenje ili menstrualni poremećaji) ili asimptomatske. Zabilježena je pojava izoliranih slučajeva kompliciranih cista (torzija adneksa i prsnuće hemoragične ciste). Uočeno je poboljšanje nakon prekida uzimanja mitotana. Žene je potrebno savjetovati da zatraže medicinski savjet ako primijete ginekološke simptome kao što su krvarenje i/ili bol u zdjelici. Preporučuje se periodično praćenje jajnika ultrazvukom kod žena u premenopauzi koje se liječe mitotanom.

Pedijatrijska populacija: Tijekom liječenja mitotanom u djece i adolescenata se može primijetiti neuropsihološka retardacija. U takvim slučajevima treba ispitati rad štitne žlijezde kako bi se utvrdilo moguće oštećenje štitne žlijezde povezano s liječenjem mitotanom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Spironolakton: Mitotan se ne smije davati u kombinaciji sa spironolaktonom jer ta djelatna tvar može spriječiti djelovanje mitotana (vidjeti dio 4.3).

Varfarin i kumarinu slični antikoagulansi: Opisano je da mitotan ubrzava metabolizam varfarina indukcijom mikrosomalnih enzima jetre dovodeći do potrebe za povišenjem doze varfarina. Stoga bolesnike na antikoagulansima sličnim kumarinu treba pažljivo kontrolirati kada im se primjenjuje mitotan zbog promjene potrebne doze antikoagulansa.

Tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450: Dokazano je da mitotan inducira citokrom P450. Stoga u plazmi mogu biti promijenjene koncentracije tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450. U odsutnosti informacija o uključenim specifičnim izoenzimima P450, s oprezom treba istovremeno propisivati djelatne tvari koje se metaboliziraju tim putem kao što su između ostalih antikonvulzivi, rifabutin, rifampicin, grizeofulvin i gospina trava (*Hypericum perforatum*). Osobito, pokazalo se da je mitotan induktor citokroma 3A4. Stoga u plazmi mogu biti promijenjene koncentracije tvari koje se metaboliziraju putem citokroma 3A4. Istovremenu primjenu djelatnih tvari

koje se metaboliziraju ovim putem, kao što su između ostalog sunitinib, etopozid i midazolam, treba propisivati s oprezom, a dozu treba prilagoditi prema potrebi kada se primjenjuje s mitotanom. Indukcija enzima vjerojatno će se nastaviti nakon prestanka liječenja mitotanom.

Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav: U visokim koncentracijama mitotan uzrokuje neželjena djelovanja na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8). Iako posebne informacije o farmakodinamičkim interakcijama u središnjem živčanom sustavu nisu dostupne o njima treba razmišljati kada se istovremeno propisuju lijekovi koji imaju sedativni učinak na središnji živčani sustav.

Hrana bogata mastima: Podaci sa različitim formulacijama mitotana upućuju da primjena s hranom bogatom mastima pojačava apsorpciju mitotana.

Protein koji veže hormone: Dokazano je da mitotan povišuje razinu proteina u plazmi koji vežu hormone (npr. globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*, SBGH) i globulina koji veže kortikosteroide (engl. *corticosteroid-binding globulin*, CBG)). To treba uzeti u obzir kada se tumače rezultati određivanja hormona, a može rezultirati ginekomastijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci temeljeni na ograničenom broju izloženih trudnoća ukazuju na abnormalnosti nadbubrežnih žlijezda u fetusa nakon izlaganja mitotanu. Mitotan je otkriven u krvi iz pupčane vrpce fetusa. Trudnicama treba objasniti potencijalni rizik za fetus. Ispitivanja utjecaja mitotana na reprodukciju životinja nisu provedena. Ispitivanja na životinjama sa sličnim tvarima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lysodren se ne preporučuje tijekom trudnoće i kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja i nakon prekida liječenja koristiti djelotvornu kontracepciju dok se god mogu utvrditi razine mitotana u plazmi, što može podrazumijevati nekoliko mjeseci. Nakon prekida primjene Lysodrena potrebno je uzeti u obzir produženu eliminaciju mitotana iz organizma (vidjeti dio 5.2).

Dojenje

Zbog svojih lipofilne strukture mitotan se vjerojatno izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenčeta, tijekom uzimanja mitotana i nakon prestanka liječenja dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) dok se god mogu utvrditi razine mitotana u plazmi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lysodren značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ambulantne bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i da ne rade na strojevima.

4.8 Nuspojave

Podaci o sigurnosti primjene se temelje na literaturi (uglavnom retrospektivna ispitivanja). Više od 80% bolesnika liječenih mitotanom pokazalo je najmanje jednu vrstu nuspojava. Niže prikazane nuspojave klasificirane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Skupine učestalosti su prikazane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar pojedinih skupina učestalosti navedene prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 1: Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava		
	Vrlo često	Često	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>			Oportunističke infekcije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Leukopenija Produženo vrijeme krvarenja	Anemija Trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Reakcije preosjetljivosti
<i>Endokrini poremećaji</i>	Insuficijencija nadbubrežne žlijezde		Poremećaj štitne žlijezde Hipogonadizam (kod muškaraca)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Smanjen apetit Hiperkolesterolemija Hipertrigliceridemija		Hipouricemija
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Konfuzno stanje		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Ataksija Parestezija Vertigo Somnolencija	Mentalni poremećaj Polineuropatija Poremećaj kretanja Omaglica Glavobolja	Poremećaji ravnoteže
<i>Poremećaji oka</i>			Makulopatija Retinalna toksičnost Diplopija Zamućenje leće Poremećaj vida Zamućenje vida
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Hipertenzija Ortostatska hipotenzija Naleti crvenila
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Upala mukoze Povraćanje Proljev Mučnina Nelagoda u epigastriju		Pojačana salivacija Disgeuzija Dispepsija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Povišenje vrijednosti jetrenih enzima	Autoimuni hepatitis	Oštećenje jetre (hepatocelularno/kolestatsko/mješovito)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Kožni osip		Svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Mišićna slabost		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Hemoragijski cistitis Hematurija Proteinurija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Ginekomastija		Makrociste na jajnicima
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Astenija		Hiperpireksija Opća bolnost
<i>Pretrage</i>	Povišena razina kolesterola u krvi Povišena razina triglicerida		Snižena razina mokraćne kiseline u krvi Snižena razina

	u krvi		androstendiona u krvi (u žena) Snižena razina testosterona u krvi (u žena) Povišena razina globulina koji veže spolne hormone Snižena razina slobodnog testosteron u krvi (u muškaraca) Povišena razina globulina koji veže kortikosteroide Povišena razina globulina koji veže tiroksin
--	--------	--	---

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalni poremećaji koji su reverzibilni kada se doza smanji najčešće su opisani (10 do 100% bolesnika). Neki od tih poremećaja (anoreksija) mogu biti znak početnog oštećenja središnjeg živčanog sustava.

Nuspojave od strane živčanog sustava događaju se u oko 40% bolesnika. U literaturi su opisane druge nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava kao što su gubitak pamćenja, agresivnost, središnji vestibularni sindrom, dizarija ili Parkinsonov sindrom. Ozbiljne nuspojave čine se povezanim s kumulativnim izlaganjem mitotanu i najvjerojatnije se događaju kada su razine mitotana u plazmi 20mg/l ili više. Poremećaj moždane funkcije može se dogoditi kod primjene visokih doza i produžene uporabe. Nuspojave od strane živčanog sustava čine se reverzibilnim nakon prekida liječenja i sniženja razina mitotana u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Kožni osipi opisani u 5 do 25% bolesnika ne čine se povezanim s dozom lijeka.

Leukopenija je opisana u 8 do 12% bolesnika. Produženo vrijeme krvarenja čini se čestim nalazom (90%): iako točan mehanizam takvog učinka i njegov odnos s mitotanom ili podležećom bolešću nije poznat, o njemu treba voditi računa kada se razmatra kirurški zahvat.

Aktivnost jetrenih enzima (gama-GT, aminotransferaze, alkalne fosfataze) je često povećana. Razine jetrenih enzima obično se normaliziraju kada se doza mitotana smanji, privremeno prekine ili ukine. Ipak, autoimuni hepatitis je prijavljen u 7% bolesnika bez dodatnih informacija o mehanizmu nastanka. Primijećeni su vrlo rijetki ozbiljni slučajevi oštećenja jetre (akutno zatajenje jetre i hepatička encefalopatija).

Hipogonadizam: opisan je hipogonadizam kod muškaraca (sa simptomima kao što su ginekomastija, smanjen libido, erektilna disfunkcija, poremećaj plodnosti).

Žene u predmenopauzi

Opisane su nemaligne makrociste na jajnicima (sa simptomima kao što su bol u zdjelici, vaginalno krvarenje, menstrualni poremećaji ili su asimptomatske).

Pedijatrijska populacija

Tijekom liječenja mitotanom može se primijetiti neuropsihološka retardacija. U takvim slučajevima treba ispitati funkciju štitne žlijezde kako bi se utvrdio mogući poremećaj štitne žlijezde povezan s liječenjem mitotanom. Hipotiroidizam i retardacija rasta također mogu biti opaženi. Jedan slučaj encefalopatije je opažen u pedijatrijskog bolesnika 5 mjeseci nakon početka liječenja; smatralo se da je taj slučaj bio povezan s povišenom razinom mitotana u plazmi od 34,5 mg/l. Nakon 6 mjeseci razine mitotana u plazmi nije bilo moguće otkriti i bolesnik se klinički oporavio.

Opazeni su učinci slični estrogenskim (kao što je ginekomastija u muških bolesnika i razvoj dojki i/ili vaginalno krvarenje u ženskih bolesnika).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje mitotanom može dovesti do poremećaja središnjeg živčanog sustava osobito ako su razine mitotana u plazmi iznad 20 mg/l. Za predoziranje mitotanom nije utvrđen dokazano djelotvoran antidot. Treba razmotriti privremeni prekid uzimanja Lysodrena. Bolesnici moraju biti pažljivo praćeni vodeći računa o reverzibilnosti poremećaja, te da povratak u normalno stanje može trajati tjednima zbog dugog poluvijeka i lipofilne prirode mitotana. Ostale nuspojave treba simptomatski liječiti. Nije vjerojatno da se mitotan, zbog svoje lipofilne prirode, može dijalizirati.

U bolesnika s rizikom predoziranja (npr. u slučaju poremećaja bubrega ili jetre, pretilih bolesnika ili bolesnika koji su nedavno izgubili na tjelesnoj težini) preporučuje se povećati učestalost kontrola razine mitotana u plazmi (npr. svaka dva tjedna).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX23

Mehanizam djelovanja

Mitotan je djelatna tvar s citotoksičnim učinkom na nadbubrežnu žlijezdu iako se čini da također može uzrokovati inhibiciju nadbubrežne žlijezde bez razaranja stanica. Njegov biokemijski mehanizam djelovanja nije poznat. Dostupni podaci ukazuju da mitotan mijenja periferni metabolizam steroidnih hormona i također direktno suprimira koru nadbubrežne žlijezde. Primjena mitotana u ljudi mijenja metabolizam kortizola izvan nadbubrežne žlijezde dovodeći do smanjenja mjerljivih 17-hidroksi kortikosteroida čak i kada se razine kortikosteroida u plazmi ne snizuju. Mitotan očigledno uzrokuje povećano stvaranje 6-beta-hidroksi kolesterola.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Mitotan nije ispitan u opsežnim programima kliničkog razvoja. Dostupne kliničke informacije potječu iz objavljenih podataka o bolesnicima s neoperabilnim ili metastatskim karcinomom nadbubrežne žlijezde. U vezi s ukupnim preživljenjem, četiri ispitivanja zaključuju da liječenje mitotanom ne povećava stopu preživljenja dok pet ispitivanja pokazuju povećanje stope preživljenja. Među spomenutih pet, tri ispitivanja pokazuju povećanje stope preživljenja samo u bolesnika u kojih su razine mitotana u plazmi iznad 14 mg/l.

Razine mitotana u plazmi i moguća povezanost s njegovom djelotvornošću proučavani su u ispitivanju FIRM ACT, randomiziranoj, prospektivnoj, kontroliranoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji s paralelnim skupinama, kako bi se usporedila djelotvornost etopozida, doksorubicina i cisplatina plus mitotan (EDP/M) u odnosu na streptozotocin plus mitotan (Sz/M) kao prve linije liječenja na 304 bolesnika. Analiza bolesnika koji su barem jednom u 6 mjeseci dostigli razinu mitotana od ≥ 14 mg/l u odnosu na bolesnike kod kojih su razine mitotana bile < 14 mg/l može upućivati kako je kod bolesnika s razinama mitotana u plazmi ≥ 14 mg/l moglo doći do poboljšanja u stopi kontrole bolesti (62,9% naspram 33,5%; $p < 0,0001$). Međutim, ovaj rezultat treba uzimati s oprezom jer ispitivanje učinaka mitotana nije bio primarni cilj ove studije.

Dodatno, mitotan potiče insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, što vodi nestanku Cushingovog sindroma u bolesnika sa sekretornim karcinomom nadbubrežne žlijezde i potrebe za nadomjesnim liječenjem hormonima.

Pedijatrijska populacija

Kliničke informacije uglavnom dolaze iz prospektivnih ispitivanja na djeci i adolescentima (n = 24 bolesnika) u dobi od 5 mjeseci do 16 godina u trenutku postavljanja dijagnoze (medijan dobi: 4 godine) koji su imali inoperabilni primarni tumor ili rekurentni tumor ili metastatsku bolest; većina djece (75%) je imala endokrine simptome. Mitotan je primijenjen sam ili u kombinaciji s kemoterapijom s različitim lijekovima. Ukupno, razdoblje bez bolesti je bilo 7 mjeseci (2 do 16 mjeseci). U 40% djece bolest došlo je do povrata bolesti; petogodišnja stopa preživljenja je bila 49%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ispitivanju provedenom na 8 bolesnika s karcinomom nadbubrežne žlijezde liječenih s 2 do 3 g mitotana dnevno utvrđen je vrlo značajan međusobni odnos između koncentracije mitotana u plazmi i ukupne doze mitotana. Ciljna koncentracija mitotana u plazmi (14 mg/l) je dostignuta unutar 3 do 5 mjeseci u svih bolesnika, a ukupna doza mitotana je bila u granicama između 283 i 387 g (medijan: 363 g). Prag od 20 mg/l je dostignut kod kumulativnih doza mitotana od 500 g. U drugom su ispitivanju 3 bolesnika s karcinomom nadbubrežne žlijezde primila Lysodren u skladu s određenim protokolom koji je dozvoljavao brzo uvođenje visokih doza ako se lijek dobro podnosio: 3 g (u tri doze) na dan 1, 4,5 g na dan 2, 6 g na dan 3, 7,5 g na dan 4 i 9 g na dan 5. Doza Lysodrena je nastavljena ili snižavana ovisno o nuspojavama i razinama mitotana u plazmi. Postojao je pozitivan linearni međusobni odnos između ukupne doze Lysodrena i razina mitotana u plazmi. U dva od 3 bolesnika, razine više od 14 mg/l u plazmi postignute su unutar 15 dana, a u jednog od njih razine iznad 20 mg/l postignute su za oko 30 dana. Osim toga, u nekih bolesnika, u oba ispitivanja razine mitotana u plazmi nastavljale su rasti usprkos održavanju ili smanjenju dnevne doze mitotana.

Distribucija

Podaci iz obdukcija na bolesnicima pokazuju da se mitotan nalazi u većini tkiva u organizmu, a masno tkivo je primarno mjesto pohrane.

Biotransformacija

Ispitivanja metabolizma u čovjeka otkrila su odgovarajuću kiselinu, 1,1-(o,p'-diklordifenil) acetatnu kiselinu (o,p'-DDA), kao glavni cirkulirajući metabolit zajedno s manjim količinama analoga mitotana 1,1-(o,p'-diklordifenil)-2,2 dikloreten (o,p'-DDE). U žuči i mokraći gdje dominira o,p'-DDA zajedno s nekoliko svojih hidroksiliranih metabolita nije nađen nepromijenjeni mitotan. Za indukciju s citokromom P450, vidjeti dio 4.5.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, 25% doze se izlučuje kao metaboliti unutar 24 sata. Nakon prekida liječenja, mitotan se polako otpušta iz mjesta pohrane u masnom tkivu vodeći do opisanog poluvijeka u plazmi u rasponu od 18 do 159 dana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o općoj toksičnosti mitotana su ograničeni.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s mitotanom nisu provedena. Međutim, poznato je da diklordifeniltrikloreten (DDT) i drugi poliklorirani analozi bifenila imaju štetno djelovanje na plodnost, trudnoću i razvoj te je za očekivati da mitotan dijeli te značajke.

Genotoksičnost i kancerogeni potencijal mitotana nisu ispitani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična (E 460)
makrogol 3350
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otvaranja: 1 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Četvrtasta, neprozirna, bijela HDPE bočica s navojem na grlu koja sadrži 100 tableta.
Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovim lijekom ne smije rukovati nitko osim bolesnika i njegovog/njezinog njegovatelja, a osobito ne trudnice. Kada rukuju tabletama, njegovatelji trebaju nositi rukavice za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za odlaganje citotoksičnih lijekova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/273/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. ožujka 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Italija

ili

Centre Spécialités Pharmaceutiques

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

**KUTIJA
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

Lysodren 500 mg tablete
mitotan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mitotana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.
Bočica sa 100 tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.
Lijekom smiju rukovati samo bolesnici ili njegovatelji koji nose rukavice.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon otvaranja: 1 godina

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/273/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lysodren (*Braille se navodi samo na kutiji*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lysodren 500 mg tablete mitotan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uvijek imajte uz sebe Lysodren Karticu za bolesnika priloženu na kraju ove upute.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lysodren i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lysodren
3. Kako uzimati Lysodren
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lysodren
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lysodren i za što se koristi

Lysodren je protutumorski lijek koji sadrži djelatnu tvar mitotan.

Ovaj lijek se koristi za liječenje simptoma uznapredovalog neoperabilnog, metastatskog ili ponavljajućeg zloćudnog tumora nadbubrežne žlijezde.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lysodren

Nemojte uzimati Lysodren

- ako ste alergični na mitotan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite. Ne smijete dojit dok uzimate Lysodren.
- ako se liječite lijekovima koji sadrže spironolakton (pogledajte dio "Drugi lijekovi i Lysodren").

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lysodren:

- ako se ozlijedite (šok, teška ozljeda), imate infekciju ili bilo koju bolest dok uzimate Lysodren. Obavijestite odmah svog liječnika koji može odlučiti privremeno prekinuti liječenje.
- ako imate problema s jetrom: Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja Lysodrenom primijetite bilo koji od navedenih znakova i simptoma problema s jetrom: svrbež, žutilo očiju ili kože, tamna mokraća i bol ili nelagoda u gornjem desnom dijelu trbuha. Liječnik mora prije i tijekom liječenja Lysodrenom te prema kliničkoj potrebi obaviti pretrage krvi kako bi provjerio funkciju jetre. Liječnik može odlučiti prekinuti liječenje Lysodrenom.
- ako imate teške probleme s bubrezima
- ako koristite bilo koji niže navedeni lijek (pogledajte "Drugi lijekovi i Lysodren").
- ako imate ginekološke probleme kao što su krvarenje iz rodnice, menstrualne poremećaje i/ili bol u zdjelici.

Ovim lijekom ne smije rukovati nitko osim bolesnika i njegovog/njezinog njegovatelja, a osobito ne trudnice. Kada rukuju tabletama, njegovatelji trebaju nositi rukavice za jednokratnu uporabu.

Tijekom liječenja lijekom Lysodren

Lysodren može privremeno smanjiti količinu hormona koje proizvodi Vaša nadbubrežna žlijezda (kortizol), ali će Vaš liječnik to ispraviti odgovarajućim hormonskim lijekovima (steroidima).

Lysodren može uzrokovati krvarenje koje traje dulje nego obično. Ako se tijekom liječenja lijekom Lysodren morate podvrgnuti operaciji ili stomatološkom zahvatu, Vaš će liječnik napraviti krvne pretrage kako bi provjerio postoji li rizik od produljenog krvarenja.

Liječnik Vam može propisati liječenje određenim hormonima (steroidi) dok uzimate Lysodren.

Uvijek držite uz sebe Lysodren karticu za bolesnika priloženu na kraju ove upute.

Drugi lijekovi i Lysodren

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Lysodren ne smijete koristiti s lijekovima koji sadrže spironolakton, koji se često koristi kao diuretik za bolesti srca, jetre ili bubrega.

Lysodren može utjecati na druge lijekove. Stoga obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže bilo koju od navedenih djelatnih tvari:

- varfarin ili drugi antikoagulansi (lijekovi protiv zgrušavanja krvi) koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka. Moguća je prilagodba doze Vašeg antikoagulansa.
- antiepileptici
- rifabutin ili rifampicin, koji se koriste za liječenje tuberkuloze
- grizeofulvin, koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija
- biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, etopozid: za liječenje raka
- midazolam, koji se koristi kao sedativ

Lysodren s hranom i pićem

Lysodren je poželjno uzimati uz obrok hrane bogate mastima kao što su mlijeko, čokolada, ulje.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Lysodren može naškoditi fetusu. Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, obratite se svom liječniku što je prije moguće kako biste znali trebate li prekinuti ili nastaviti uzimati Lysodren.

Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom te čak i nakon prekida liječenja Lysodrenom. Obratite se svom liječniku za savjet.

Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u Vašeg djeteta ne smijete dobiti za vrijeme te čak i nakon prekida uzimanja Lysodrena. Obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lysodren ima značajan utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Obratite se svom liječniku za savjet.

3. Kako uzimati Lysodren

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje i raspored uzimanja

Uobičajena početna doza za odrasle je 2 do 3 grama (4 do 6 tableta) dnevno.

Liječnik može započeti liječenje višim dozama, npr. s 4 do 6 grama (8 do 12 tableta).

Liječnik će redovito kontrolirati razine Lysodrena u Vašoj krvi kako bi odredio najpovoljniju dozu. Ako imate određene nuspojave, liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje Lysodrenom ili sniziti dozu.

Primjena u djece i adolescenata

Početna dnevna doza Lysodrena je 1,5 do 3,5 g/m² površine tijela (dozu će izračunati Vaš liječnik prema tjelesnoj težini i proporcijama djeteta). Iskustva u bolesnika te dobne skupine su vrlo ograničena.

Način primjene

Tablete trebate progutati s čašom vode za vrijeme obroka koji sadrži hranu bogatu mastima. Ukupnu dnevnu dozu možete podijeliti na dva do tri uzimanja.

Ako uzmete više Lysodrena nego što ste trebali

U slučaju da uzmete više Lysodrena nego što ste trebali ili ako dijete proguta lijek odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Lysodren

U slučaju da propustite uzeti dozu lijeka, samo uzmite sljedeću dozu prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primjetite bilo koju od sljedećih nuspojava **odmah obavijestite svog liječnika**:

- Zatajenje nadbubrežne žlijezde: umor, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, smetenost
- Anemija: bljedoća kože, brzo umaranje mišića, osjećaj nedostatka zraka, vrtoglavica osobito pri ustajanju
- Oštećenje jetre: žutilo kože i očiju, svrbež, mučnina, proljev, umor, tamno obojena mokraća
- Neurološki poremećaji: poremećaji kretanja i koordinacije, neuobičajeni osjećaji poput trnaca i bockanja, gubitak pamćenja, poteškoće koncentracije, poteškoće govora, vrtoglavica

Ovi simptomi mogu ukazati na komplikacije za koje mogu biti primjereni određeni lijekovi.

Nuspojave se mogu javiti s određenom učestalošću, što je definirano kako slijedi:

- vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Vrlo česte nuspojave

- povraćanje, mučnina, proljev, bol u trbuhu
- gubitak apetita
- neuobičajeni osjećaji poput trnaca
- poremećaji kretanja i koordinacije, vrtoglavica, stanje smetenosti
- pospanost, umor, mišićna slabost (zamor mišića u naporu)
- upala (otok, toplina, bol) sluznice, kožni osip
- poremećaj krvi (produženo vrijeme krvarenja)
- povišena razina kolesterola, triglicerida (masti) i jetrenih enzima (u testovima krvi)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- prekomjerni razvoj dojki u muškarca
- zatajenje nadbubrežne žlijezde (može uzrokovati umor, bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, proljev, smetenost)

Česte nuspojave

- omaglica, glavobolja
- poremećaji perifernog živčanog sustava (udruženost poremećaja osjeta, mišićne slabosti i atrofije, slabijeg tetivnog refleksa i vazomotornih simptoma kao što su navale vrućine, znojenje i poremećaji spavanja)
- mentalni poremećaj (kao što je gubitak pamćenja, poteškoće koncentracije)
- poremećaj kretanja
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija, sa simptomima kao što su bljedoća kože i umor), smanjen broj krvnih pločica (možete postati skloniji modricama i krvarenju)
- hepatitis (autoimuni) (može uzrokovati žutilo kože i očiju, tamno obojenu mokraću)
- poteškoće u koordinaciji mišića

Nepoznata učestalost

- vrućica
- opća bolnost
- crvenilo uz osjećaj vrućine, visoki ili niski tlak krvi, osjećaj omaglice/vrtoglavice kada se naglo ustajete
- povećano stvaranje sline
- poremećaji oka: oštećenje vida, zamućenje vida, dvoslike, iskrivljenje slika, tuženje na bljeskove svjetla
- oportunistička infekcija
- oštećenje jetre (može uzrokovati žutilo kože i očiju, tamno obojena mokraća)
- snižena razina mokraćne kiseline u testovima krvi
- upala mokraćnog mjehura s krvarenjem
- prisutnost krvi u urinu, prisutnost proteina u urinu
- poremećaj ravnoteže
- poremećaj osjeta okusa
- poremećaj probave
- makrociste na jajnicima (sa ili bez simptoma kao što su bol u zdjelici, krvarenje iz rodnice, menstrualni poremećaji)
- snižena razina androstendiona (prekursora spolnih hormona) u krvnim pretragama u žena
- snižena razina testosterona (spolnog hormona) u krvnim pretragama u žena
- povišena razina globulina koji veže spolne hormone (protein koji veže spolne hormone) u krvnim pretragama
- povišena razina globulina koji veže kortikosteroide u krvnim pretragama
- povišena razina globulina koji veže tiroksin u krvnim pretragama
- snižena razina slobodnog testosterona (spolnog hormon) u krvnim pretragama u muškaraca
- hipogonadizam kod muškaraca (sa simptomima kao što su prekomjeran razvoj grudi, smanjen libido, erektilna disfunkcija, poremećaj plodnosti)
- alergijske reakcije, svrbež

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

U djece i adolescenata su opaženi problemi sa štitnjačom, neuropsihološki zastoj, zastoj u rastu i jedan slučaj encefalopatije. Osim toga, opaženi su neki znakovi hormonskih promjena (kao što su prekomjeran razvoj dojki u muškaraca i krvarenje iz rodnice i/ili rani razvoj dojki u žena).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lysodren

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u originalnom pakiranju. Nakon otvaranja: 1 godinu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na bočici iza oznake „EXP“.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lysodren sadrži

- Djelatna tvar je mitotan. Jedna tableta sadrži 500 mg mitotana.
- Drugi sastojci su: kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza (E 460), makrogol 3350 i bezvodni koloidni silicijev dioksid.

Kako Lysodren izgleda i sadržaj pakiranja

Lysodren tablete su bijele, bikonveksne, okrugle tablete s razdjelnom crtom.

Lysodren je dostupan u plastičnim bočicama od 100 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španjolska

+ 34 93 446 60 00

Proizvođač

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Italija

ili

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

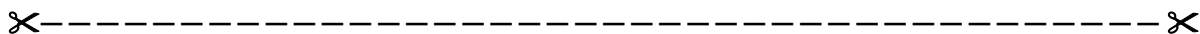
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.



LYSODREN KARTICA ZA BOLESNIKA

Ja se liječim Lysodrenom (mitotan) Sklon sam akutnom zatajivanju nadbubrežne žlijezde U slučaju da trebam hitno liječenje, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza	Ime mog liječnika je: Telefon: Za informacije o lijeku molimo kontaktirajte: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel: + 34 93 446 60 00</i> <u><i>medinfo-RD@esteva.com</i></u>
---	---