

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lysodren 500 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg mitotánt tartalmaz tablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér, biconvex, kerek, rovátkázott tabletta.

Az egyik oldalán bemetszés, a másik oldalán pedig egy „BL”, az alatt pedig „L1” jelölés található.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Előrehaladott stádiumban lévő (inoperábilis, áttétes vagy rosszabbodott) mellékvesekéreg carcinoma (ACC) tüneti kezelésére.

A Lysodren hatásossága a nem működő mellékvesekéreg carcinoma esetén nem bizonyított.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést megfelelő jártassággal rendelkező szakorvos kezdheti és végezheti.

Adagolás

A felnőttek kezelését napi 2-3 g mitotánnal kell kezdeni, és fokozatosan kell emelni (pl. kéthetes időközönként) addig, amíg a mitotán plazmakoncentrációja el nem éri a 14 – 20 mg/l-es terápiás ablakot.

Jelentős tünetekkel rendelkező betegek esetében nagyon fontos a Cushing tünetek gyors kezelése, így magasabb, napi 4-6 g kezdődózisra és a napi adag gyorsabb emelésére (pl. hetente) lehet szükség. A 6 g/nap kezdődózisnál magasabb dózis általában nem javasolt.

Dózismódosítás, követés és felfüggesztés

A dózismódosítás célja a terápiás ablak elérése (14-20 mg/l-es mitotán-plazmaszint), amely elfogadható biztonságosság mellett a Lysodren optimális alkalmazását biztosítja. Bizonyos adatok arra utalnak, hogy a mitotán 14 mg/l fölötti plazmaszintje fokozottabb hatásosságot eredményezhet (lásd 5.1 pont). A 20 mg/l értéknél magasabb mitotán plazmaszint súlyos nemkívánatos szövődeményekkel, például neurológiai toxicitással járhat, és nem jár a hatás tekintetében további előnyökkel, ezért ezt a küszöböt a dózis nem érheti el. Ezért a mitotán plazmaszintjét a Lysodren adagolásának beállításához és a toxikus szintek elérésének elkerüléséhez figyelemmel kell kísérni. A minták vizsgálatával kapcsolatos további információkért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez (lásd 7. pont).

Az adagolást egyénileg kell beállítani, a mitotán plazmaszintjének követésére és klinikai tolerálhatóságára alapozva addig, amíg a mitotán plazmaszintje el nem éri a 14-20 mg/l-es terápiás ablakot. A cél plazmaérték általában 3-5 hónapon belül elérhető.

Az optimális fenntartó adagolás eléréséig minden dózismódosítás után, valamint rendszeres időközönként (pl. kéthetenként) ajánlatos a mitotán plazmaszint vizsgálatát elvégezni. A plazmaszint ellenőrzését gyakrabban (pl. hetente) kell elvégezni, ha magasabb volt a kezdődózis. Figyelembe kell venni, hogy a módosítás nem jár a mitotán plazmaszintjének azonnali megváltozásával (lásd 4.4 pont). Emellett a szöveti akkumuláció miatt a mitotán plazmaszintjének az ellenőrzését a fenntartó adagolás elérése után is rendszeresen (pl. havonta) folytatni kell.

A mitotán plazmaszintjének a rendszeres (pl. kéthavonkénti) ellenőrzése ugyancsak szükséges a terápia megszakítása után. A kezelést akkor lehet újratekinteni, amikor a mitotán plazmaszintje 14 és 20 mg/l között van. A hosszú felezési időre tekintettel, számottevő szérumkoncentrációval kell számolni akár hetekkel a terápia abbahagyása után is.

Ha súlyos mellékhatások jelentkeznek, pl.: neurotoxicitás, akkor a mitotán-kezelés ideiglenesen felfüggeszthető. Enyhe mérgezéses tünetek esetén az adag a még tolerált maximális dózissal csökkenthető.

A Lysodren-kezelést mindaddig folytatni kell, amíg klinikailag kedvező hatások figyelhetők meg. Ha 3 hónap után sincs megfigyelhető klinikailag kedvező hatás az optimális adagolás mellett a kezelést véglegesen fel kell függeszteni.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A mitotán gyermekeknek való adagolása nem teljesen meghatározott, de úgy tűnik, megfelel a felnőtteknél javasolt adagolásnak a testfelületre történő korrekciót követően.

A kezelést gyermekeknél és serdülőknél 1,5-3,5 g/m²/nap adagolással kell kezdeni azzal a céllal, hogy elérjük a 4 g/m²/nap adagot. A mitotán plazmaszintjét a felnőttekéhez hasonlóan kell követni, különösen figyelve arra, amikor a plazmaszint eléri a 10 mg/l-t, mivel a plazmaszint gyors növekedése figyelhető meg. A dózis 2 vagy 3 hónap után a mitotán plazmaszintek vagy súlyos mérgezési tünetek alapján csökkenthető.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincsenek tapasztalatok a mitotán alkalmazásával kapcsolatban, ezért nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ebben a betegcsoportban az adagolásra vonatkozó javaslatot adjunk. Tekintettel arra, hogy a mitotán főleg a májban metabolizálódik, csökkent májfunkció esetén a mitotán plazma szintek várhatóan megemelkednek. A mitotán alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan alkalmazható, és a májfunkciós értékeket ellenőrizni kell. A mitotán plazmaszintjének monitorozása ezen betegeknél különösen javasolt (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincsenek tapasztalatok a mitotán alkalmazásával kapcsolatban, ezért nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ebben a betegcsoportban az adagolásra vonatkozó javaslatot adjunk. A mitotán alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban óvatosan alkalmazható. A mitotán plazmaszintjének monitorozása ezen betegeknél különösen javasolt (lásd 4.4 pont).

Idősek (≥ 65 év)

Idős betegeknél nincsenek tapasztalatok a mitotán alkalmazásával kapcsolatban, ezért nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ebben a betegcsoportban az adagolásra vonatkozó javaslatot adjunk. A mitotán idős betegeknél nagy körültekintéssel adható, és különösen javasolt a mitotán plazmaszintjének gyakori monitorozása ezeknél a betegeknél.

Az alkalmazás módja

A beteg kényelmének megfelelően a teljes napi adag két vagy három részre osztható. A tablettákat egy pohár vízzel kell bevenni zsíros ételt tartalmazó étkezés közben (lásd 4.5 pont). A betegnek el kell mondani, hogy ne vegyen be olyan tablettát, amelyen elváltozás jele látszik, valamint az ápolóknak, hogy használjanak eldobható kesztyűt a gyógyszer kezelésekor.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(a)ival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Spironolaktonnal való együttadása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelés megkezdése előtt: A mitotán-kezelés megkezdése előtt a nagyobb tömegű áttéteket sebészileg el kell távolítani amennyire csak lehetséges, hogy a mitotán gyors citotoxikus hatása miatt kialakuló tumoron belüli szövetelhalás és vérzés kockázata csökkenjen.

Mellékvesekéreg-elégtelenség kockázata: Valamennyi nem funkcionális mellévese tumorban szenvedő betegnél és a funkcionális tumorban szenvedő betegek 75%-ánál lép fel mellékvesekéreg-elégtelenség. Ezért az ilyen betegek esetében szteroidpótlásra lehet szükség. Mivel a mitotán megemeli a szteroidkötő fehérjék plazmaszintjét, a szabad kortizol és kortikotropin (ACTH) szintek meghatározása szükséges a szteroidpótlás mennyiségének meghatározásához (lásd 4.8 pont). A glükokortikoidokat érintő elégtelenség gyakoribb, mindazonáltal a mineralokortikoidokat érintő elégtelenség is előfordulhat, így szükség lehet a szteroidpótlás ennek megfelelő módosítására.

Sokk, súlyos trauma vagy fertőzés esetén: Sokk súlyos trauma vagy fertőzés után a mitotán adását azonnal fel kell függeszteni átmeneti időre, mert annak elsődleges hatása a mellékvese szuppressziója. Ilyen esetekben szteroidokat kell adni, mert a deprimált mellékvese nem kezdi meg azonnal a szteroid termelést. Az akut mellékvesekérgi elégtelenség fokozott kockázata miatt a beteget azonnal kezelőorvosához kell irányítani, ha sérülés éri, fertőzés vagy egyéb egyidejűleg fellépő betegség esetén. A betegeknek a betegtájékoztatóhoz csatolt Lysodren Betegkártyát magukkal kell hordani. Ez jelzi, hogy esetükben fokozott a mellékvesekéreg-elégtelenség kockázata, és hogy sürgősségi ellátás esetén ennek megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

A plazmaszintek monitorozása: A mitotán adagolásának beállításához a mitotán plazmaszintjét monitorozni kell, különösen, ha magasabb kezdő adagok szükségesek. A kívánt 14-20 mg/l közötti ablakba eső terápiás szint eléréséhez és a nemkívánatos mellékhatások elkerüléséhez dózismódosításra lehet szükség (lásd 4.2 pont). A minták vizsgálatával kapcsolatos további információkért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez (lásd 7. pont).

Máj- és vesekárosodás: Nem állnak rendelkezésre a mitotán alkalmazását alátámasztó adatok súlyos máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Az enyhe vagy közepesen súlyos máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél a mitotán körültekintéssel adható, és a mitotán plazmaszintjeinek monitorozása különösen ajánlott (lásd 4.2 pont).

A mitotánnal kezelt betegeknél hepatotoxicitást figyeltek meg. Májkárosodással járó (hepatocellularis, cholestaticus és kevert) és autoimmun hepatitis eseteket észleltek. Ezért rendszeresen kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT], a bilirubin és az alkalikus foszfatáz [ALP] szintjét), különösen a kezelés első hónapjaiban, illetve amikor a dózis emelésére van szükség. Amennyiben a GOT és/vagy a GPT megemelkedik > 5 ULN (a normálérték felső határa), vagy az ALP vagy a bilirubin > 2 ULN, májkárosodás/elégtelenség történhet. Ebben az esetben a Lysodren terápiát meg kell szakítani. A kezelés újbóli folytatásáról a kezelőorvos dönt az eset súlyossága és a beteg klinikai állapota alapján.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: A Lysodren adagolásától függetlenül rendszeresen

el kell végezni a trigliceridek monitorozását, különösen dyslipidaemiás vagy annak kockázatának kitett betegeknél (például metabolikus szindróma, alkoholabúzus, nagy zsírtartalmú étrend...). Súlyos hypertriglyceridaemia esetén meg kell fontolni trigliceridszint-csökkentő kezelés alkalmazását és a Lysodren abbahagyását, ez az állapot ugyanis az akut pancreatitis egyik lehetséges oka.

A mitotán szöveti akkumulációja: A mitotán raktározódhat a zsírszövetben, ami hosszabb felezési időt és lehetséges mitotán akkumulációt eredményezhet. Ezért az állandó adag ellenére megemelkedhet a mitotán szintje. Következésképpen a kezelés megszakítása után is szükség van a mitotán plazmaszintjének a monitorozására (pl. kéthavonta), mert ilyen esetben a mitotán felszabadulása elhúzódhat. Túl súlyos betegek, valamint a közelmúltban lefogyott betegek esetén ezért különösen indokolt a körültekintő terápia és a mitotán plazmaszintjének a szigorú monitorozása.

Központi idegrendszeri rendellenességek: A mitotán hosszú távú, folyamatos, nagy adagokban történő alkalmazása reverzibilis agykárosodáshoz, és az agyi funkciók gyengüléséhez vezethet. Rendszeres időközönként viselkedési és neurológiai vizsgálatokat kell végezni különösen 20 mg/l-t meghaladó mitotán plazmaszintek esetén (lásd 4.8 pont).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: A mitotán-kezelés minden vérsejtre hatással lehet. Leukopeniáról (beleértve a neutropeniát is), anaemiáról és thrombocytopeniáról gyakran számoltak be mitotán-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A mitotán-kezelés alatt a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számát monitorozni kell.

Vérzési idő: A mitotánnal kezelt betegeknél a vérzési idő megnyúlását jelentették. Egyes betegeknél előfordulhat, hogy az in vitro vérzési idő normális, azonban adenosin-difoszfát (ADP) indukálta kóros vérlemezke-aggregáció áll fenn egyidejűleg. Ezt sebészeti beavatkozások során figyelembe kell venni (lásd 4.8 pont).

Warfarin és kumarin-típusú antikoagulánsok: A kumarin-típusú antikoagulánszt szedő betegeket mitotán-kezelés esetén folyamatosan figyelni kell annak megállapítására, hogy szükség van-e az antikoaguláns adagjának módosítására (lásd 4.5 pont).

A citokróm P450 enzimen, és részben a citokróm 3A4 enzimen metabolizálódó anyagok: A mitotán májenzim induktor, és ezért óvatosan adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyekre hatással van a májban zajló anyagszere (lásd 4.5 pont).

Premenopauzális nők: Ebben a csoportban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nem malignus, sok esetben kétoldali és többszörös ovariális makrocisztákat. Az ovariális makrociszták járhatnak tünetekkel (például kismencedei fájdalom vagy diszkomfort, hüvelyi vérzés vagy menstruációs zavarok), de lehetnek tünetmentesek is. Komplikációval járó ciszták izolált eseteiről számoltak be (adnex torzió és hemorrágiás ciszta ruptura). A mitotán felfüggesztése után javulást figyeltek meg. Hangsúlyozni kell a nőknek, hogy forduljanak orvoshoz, ha nőgyógyászati tüneteket, például vérzést és/vagy kismencedei fájdalmat tapasztalnak. Az ovariumok rendszeres időközönkénti, ultrahangos monitorozása ajánlott mitotánnal kezelt nőknél, akiknél még nem következett be a menopauza.

Gyermekek és serdülők: Gyermekeknél és serdülőknél neuropszichológiai retardáció figyelhető meg a mitotán-kezelés során. Ilyen esetben a pajzsmirigyfunkciót kell megvizsgálni, a mitotán-kezeléssel összefüggő pajzsmirigy-elégtelenség megállapítása érdekében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Spironolakton: A mitotán együttadása tilos spironolaktonnal, mert ez utóbbi hatóanyag gátolhatja a mitotán hatását (lásd 4.3 pont).

Warfarin és kumarin-típusú antikoagulánsok: A jelentések alapján a mitotán a máj mikroszómális enzimjeinek indukálása által gyorsítja a warfarin metabolizmusát, amelynek eredményeként a warfarin adagját emelni kell. Ezért a kumarin-típusú antikoagulánszt szedő betegeket mitotán-kezelés esetén folyamatosan figyelni kell annak megállapítására, hogy szükség van-e az antikoaguláns adagjának

beállítására.

A citokróm P450 enzimen metabolizálódó anyagok: A mitotán a citokróm P450 enzimek induktorának bizonyult, ezért a citokróm P450 enzimrendszer által metabolizálódó vegyületek plazma koncentrációit módosíthatja. Nem áll rendelkezésre elegendő adat arról, hogy a folyamatban mely speciális citokróm P450 enzimek érintettek, ezért körültekintéssel írhatók fel olyan gyógyszerek, amelyeknek a hatóanyaga ezen az úton metabolizálódna, pl.: antikonvulzív szerek, rifabutin, rifampicin, grizofulvin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*). Kimutatták, hogy különösen a mitotánnak van inductív hatása a citokróm 3A4-re. Ezért a citokróm 3A4 által metabolizált vegyületek plazmakoncentrációi módosulhatnak. Fokozott körültekintéssel kell eljárni az ezen az úton metabolizálódó vegyületek, többek között a szunitinib, az etopozid és a midazolám egyidejű felírása esetén, továbbá a dózist szükség szerint módosítani kell mitotánnal egyidejű alkalmazás esetén. Az enzimindukció nagy valószínűséggel fennmarad a mitotán-kezelés abbahagyását követően is.

A központi idegrendszerre ható gyógyszerek: A mitotán magas koncentrációkban előidézhetheti a nemkívánatos központi idegrendszeri mellékhatásokat (lásd 4.8 pont). Bár nem állnak rendelkezésre adatok központi idegrendszeri farmakodinámiai kölcsönhatásokról, ennek lehetőségét figyelembe kell venni központi idegrendszeri depresszív hatású szerek egyidejű felírásakor.

Zsíros étel: A különböző mitotán gyógyszerekkel kapcsolatos adatok alapján megállapítható, hogy zsírsban gazdag étellel történő bevétel fokozza a mitotán felszívódását.

Hormonkötő fehérje: A mitotán emeli a plazma hormonkötő fehérjék szintjét (pl.: szexuálhormonkötő globulin (SHBG) és kortikoszteroid-kötő globulin (CBG)). Ezt figyelembe kell venni hormonszint mérések végzésekor, valamint gynecomastiát okozhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Azon korlátozott számú eset adatai alapján, amikor mitotán-kezelés során derült ki a terhesség, a mitotán-expozíció a magzat mellékveséjének kóros elváltozását okozó hatásának bizonyult. A mitotánt kimutatták a köldökzsinórvérben. A terhes nők figyelmét fel kell hívni a magzatot fenyegető potenciális kockázatra. A mitotánnal kapcsolatban nem végeztek reprodukciós toxicitási állatkísérleteket. Hasonló anyagokkal elvégzett állatkísérletekben ezek az anyagok reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Lysodren alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés során, valamint a kezelés befejezését követően addig, amíg a plazmában kimutatható a mitotán jelenléte (ez több hónapot is igénybe vehet). Figyelembe kell venni, hogy a Lysodren szedésének abbahagyását követően a mitotán hosszabb idő múlva eliminálódik a szervezetből (lásd 5.2 pont).

Szoptatás

Lipofil természeténél fogva a mitotán valószínűleg kiválasztódik az anyatejjel. Az anyatejjel táplált csecsemőre kifejtett, súlyos mellékhatások lehetősége miatt a mitotán-kezelés alatt (lásd 4.3 pont) és a kezelés után a mitotán plazmában lévő kimutathatóságáig a szoptatás ellenjavallt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lysodren nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A járóbetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek autót vagy kezeljenek gépet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági adatok a szakirodalmon alapulnak (többnyire retrospektív tanulmányok alapján). A mitotánnal kezelt betegek több mint 80%-nál jelentkezik legalább egyfajta mellékhatás. Az alább felsorolt nemkívánatos hatások a gyakoriságuk és a szervrendszeri előfordulásuk alapján kerültek osztályzásra. A gyakorisági csoportok meghatározása a következő megegyezés szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A nemkívánatos reakciók gyakorisága

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Nemkívánatos reakció		
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>			Opportunista fertőzés
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Leukopenia Megnyúlt vérzési idő	Aneamia Thrombocytopenia	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			Túlérzékenységi reakciók
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	Mellékvesekéreg-elégtelenség		Pajzsmirigy-működési zavar Hypogonadismus (férfiaknál)
<i>Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Étvágycsökkenés Hypercholesterinaemia Hypertrigliceridaemia		Hyperurikaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	Zavart állapot		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ataxia Paraesthesia Vertigo Aluszékonyság	Mentális károsodás Polyneuropathia Mozgászavarok Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Maculopathia Retinotoxicitás Diplopia Szemlencsehomály Látásromlás Homályos látás
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			Hypertensio Orthostatikus hypotensio Arcpirosodás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nyálkahártya-gyulladás Hányás Hasmenés Hányinger		Fokozott nyáleválasztás Dysgeusia Dyspepsia

	Gyomortáji diszkomfort		
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	Emelkedett májenzimszintek	Autoimmun hepatitis	Májkárosodás (hepatocelluláris/cholestatikus/kevert)
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Bőrkiütés		Pruritus
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Izomgyengeség		
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>			Haemorrhagiás cystitis Haematuria Proteinuria
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	Gynecomastia		Ovariális makrociszták
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Asthenia		Hyperpyrexia Általános fájdalomérzet
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Emelkedett vérkoleszterinszint Emelkedett vértrigliceridszintek		Csökkent vér húgysavszint Vér androsztendionszint csökkenése (nőknél) Vér tesztoszteronszint csökkenése (nőknél) szexuálhormonkötő globulinszint növekedése Vér szabad tesztoszteronszint csökkenése (férfiaknál) A kortikoszteroid-kötő globulin növekedése A tiroxinkötő globulin növekedése

Kiválasztott mellékhatások leírása

A leggyakrabban jelzett mellékhatások (a betegek 10-100%-nál) a gasztorintestinalis problémák, amelyek az adag csökkentésével elmúlnak. E hatások némelyike (anorexia) kezdődő központi idegrendszeri zavar előjele lehet.

A betegek mintegy 40%-ánál fordul elő központi idegrendszeri mellékhatás. A szakirodalomban egyéb központi idegrendszeri mellékhatást is feljegyeztek, így pl.: memóriazavarok, agresszivitás, centrális vestibuláris szindróma vagy Parkinson-szindróma. A mitotán kumulatív hatása súlyos mellékhatásokkal járhat együtt, amelyek leggyakrabban 20 mg/l vagy afeletti mitotán plazmaszinteknél jelentkeznek. Magas adagok és hosszú távú alkalmazás esetén az agyi funkció károsodhat. A központi idegrendszeri mellékhatások a mitotán-kezelés abbahagyása után, és a plazmaszintek csökkenése után megszűnnek (lásd 4.4 pont).

A betegek 5-25%-ánál jelentkező bőrkiütések nem mutatkoznak dózisfüggőnek.

A betegek 8-12%-ánál jelentettek leucopeniát. Gyakori jelenség a megnyúlt vérzési idő (90%): bár ennek a hatásnak a pontos mechanizmusa és mitotánnal vagy egyéb alapbetegséggel való összefüggése nem ismert, sebészeti beavatkozások alkalmával azonban ezt figyelembe kell venni.

A májenzimek (gamma-GT, aminotranszferáz, alkalikus foszfatáz) aktivitása általában növekszik. A

mitotán adagjának csökkentésekor vagy adagolásának ideiglenes megszakításakor vagy abbahagyásakor a májenzimek szintje általában normalizálódik. Azonban a betegek 7%-ánál jelentettek ismeretlen mechanizmusú autoimmun hepatitiszt. Továbbá, májkárosodás (akut májelégtelenség és hepatikus encephalopathia) nagyon ritka súlyos eseteit figyelték meg.

Hypogonadismus: A férfiaknál jelentkező hypogonadismust jelentettek (olyan tünetekkel, mint a gynecomastia, csökkent libidó, merevedési zavarok, termékenységi rendellenességek).

Premenopauzális nőknél

Nem malignus ovariális makrocisztákat (a következő tünetekkel, például kismencedei fájdalommal, hüvelyi vérzéssel, menstruációs zavarokkal, vagy pedig tünetmentesen) írtak le.

Gyermekek és serdülők

A mitotán-kezelés alatt neuropszichológiai retardáltság fordulhat elő. Ilyen esetekben a pajzsmirigy funkciót kell vizsgálni a mitotán-kezeléssel összefüggő lehetséges pajzsmirigy működési zavarok észlelésére. Hypothyreosis és növekedéshátrány is megfigyelhető. Egy gyermekkorú betegnél encephalopathiát figyeltek meg a kezelés megkezdése után öt hónappal, amelyet a plazma 34,5 mg/ml-re növekedett mitotán-koncentrációjával hoztak összefüggésbe. Hat hónap után a mitotán nem volt jelen kimutatható koncentrációban a plazmában, és a beteg klinikailag felépült. Ösztrogénszerű hatásokat figyeltek meg (például gynaecomastiát férfi betegeknél, valamint az emlő fejlődését és/vagy hüvelyi vérzést nő betegeknél).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mitotán túlادagolása központi idegrendszeri zavarokhoz vezethet, különösen 20 mg/l mitotán plazmaszint felett. A mitotán túlادagolás esetén nincs speciális antidotum. Megfontolandó a Lysodren alkalmazásának átmeneti megszakítása. A betegeket folyamatos megfigyelés alatt kell tartani, és figyelembe kell venni, hogy a zavarok reverzibilisek, de a mitotán hosszú felezési ideje és lipofil jellege miatt a normalizálódás heteket vehet igénybe. Az egyéb hatások kezelése tüneti jellegű. A mitotán lipofil jellege miatt valószínűleg nem dializálható.

A túlادagolás veszélyének kitett betegek esetén ajánlott gyakrabban (pl. kéthetente) ellenőrizni a mitotán plazmaszintjét (pl. vese- vagy májkárosodás esetén, túlsúlyos vagy nemrégiben lefogyott betegeknél).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX23

Hatásmechanizmus

A mitotán adrenalis citotoxikus hatóanyag, bár adrenalis gátló hatása látható sejtkárosodás nélkül alakul ki. Biokémiai hatásmechanizmusa ismeretlen. A rendelkezésre álló adatok alapján feltételezhető, hogy a mitotán módosítja a szteroidok perifériás metabolizmusát, és közvetlenül gátolja a mellékvesekérgi működést. A mitotán alkalmazása embereknél módosítja a kortizol mellékvesén kívüli metabolizmusát ezzel csökkentve a mérhető 17-hidroxi-kortikoszteroid szinteket, miközben a plazma kortikoszteroidszintje nem változik. A mitotán fokozott 6-béta-hidroxi-koleszterin képződést idéz elő.

Klinikai hatásosság

A mitotánt átfogó klinikai fejlesztési programokban nem vizsgálták. A rendelkezésre álló klinikai információk inoperábilis vagy áttétes mellékvese-carcinómában szenvedő betegekkel kapcsolatban közölt adatokból származnak. Az általános túlélés tekintetében 4 vizsgálat azt a következtetést vont le, hogy a mitotán-kezelés nem javítja a túlélési arányt, míg öt másik vizsgálatban azt találták, hogy javítja a túlélési esélyt. Az utóbbi vizsgálatok közül háromban ezt a javulást kizárólag 14 mg/l feletti mitotán plazmaszintek felett figyelték meg.

A mitotán plazmaszintjét és a plazmaszint lehetséges összefüggését a hatásossággal a FIRM ACT nevű randomizált, prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban tanulmányozták, amelyben 304 betegnek első vonalbeli kezelésként adott etopozidból, doxorubicinból, ciszplatinból és mitotánból álló kezelés (EDP/M) hatásosságát hasonlították össze a sztrepotocin plusz mitotán- (Sz/M) kezelés hatásosságával. A 6 hónap alatt a ≥ 14 mg/l mitotánszintet legalább egyszer elérő betegek adatainak összehasonlító analízise azoknak a betegeknek az adataival, akiknél a mitotán szintje 14 mg/l alatt maradt, arra utalhat, hogy a ≥ 14 mg/l mitotán-plazmaszintű betegeknél javulhatott a betegség kontrolljának aránya (62,9% illetve 33,5%; $p < 0,0001$). Ezt az eredményt azonban óvatosan kell kezelni, ugyanis a mitotán hatásának vizsgálata nem volt a vizsgálat elsődleges végpontja.

Emellett a mitotán elégtelen mellékvese működést okoz, amelynek következtében a szekretáló mellékvese carcinómában szenvedő betegeknél a Cushing-szindróma tünetei megszűnnek, és amely miatt kiegészítő hormonterápia szükséges.

Gyermekek és serdülők

A klinikai információk főként olyan 5 hónapostól 16 éves korú gyermekek és serdülők (átlagéletkor: 4 év) körében elvégzett prospektív vizsgálatokból ($n = 24$ beteg) származnak, akiknek inoperábilis tumoruk volt, vagy akiknél a tumor újra kialakult, vagy áttétessé vált; a gyermekek többségénél (75%) endocrin tünetek jelentkeztek. A mitotánt önmagában vagy egyéb kemoterápiás szerekkel kombinálva adták. A betegségmentes időszak átlagosan 7 hónap volt (2-16 hónap). A tumor a gyermekek 40%-ánál újult ki, az 5 éves túlélési arány 49% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Napi 2-3 g mitotánnal kezelt 8 mellékvese-daganatos betegnél elvégzett vizsgálat során azt találták, hogy a mitotán plazma koncentrációja és a mitotán összadagja között jelentős összefüggés van. A cél plazma mitotán koncentrációt (14 mg/l) a betegek 3-5 hónap alatt érték el, és a mitotán összadagja 283 g és $387 \text{ g} \times$ kezelési napok száma között mozgott (átlagérték: 363 g). A 20 mg/l határértéket körülbelül 500 g kumulatív mitotán mennyiségnél érték el. Egy másik vizsgálatban 3 mellékvese-daganatos beteg kapott Lysodrent egy olyan protokoll szerint, amely a gyógyszer megfelelő tolerálása esetén nagy adagok gyors bevezetését tette lehetővé: 3 g (napi háromszori adagra szétosztva) az első napon, 4,5 g a 2. napon, 6 g a 3. napon, 7,5 g a 4. napon és 9 g az 5. napon. Ezt a Lysodren adagot a mellékhatások jelentkezésétől és a plazma mitotán szintjétől függően fenntartották, vagy csökkentették. A Lysodren kumulatív adagja és a mitotán plazma szintek között pozitív lineáris korreláció volt. A 3 beteg közül kettőnél a 14 mg/l plazma szintet 15 napon belül elérték, az egyikükénél pedig 30 napon belül elérték a 20 mg/l-es plazmaszintet. Emellett mindkét vizsgálatban azt figyelték meg, hogy egyes betegeknél a mitotán plazmaszintek továbbra is emelkedtek annak ellenére, hogy a beteg csak fenntartó vagy csökkentett adagot kapott.

Eloszlás

Boncolás után szerzett adatok alapján a mitotán a szervezet legtöbb szövetében megtalálható, de a legfőbb tárolóhely a zsírszövet.

Biotranszformáció

A metabolizmus vizsgálatok során a keringésben lévő fő metabolit az 1,1-(*o,p'*-diklór-difenil)-ecetsav (*o,p'*-DDA) volt, míg a mitotán 1,1-(*o,p'*-diklór-difenil)-2,2-diklóretén (*o,p'*-DDE) analógja kisebb mennyiségekben fordult elő. Az epéből és a vizeletből nem mutattak ki változatlan formában ürülő

mitotánt. A vizeletben főként *o,p'*-DDA fordult elő egyéb hydroxilált metabolitok kíséretében. A citokróm P450 indukciót lásd a 4.5 pontban.

Elimináció

Intravénás beadást követően az adag 25%-a 24 órán belül metabolitok formájában kiürül. A mitotán-kezelés befejezése után a hatóanyag lassan szabadul fel a zsírszövetekből, ezért a jelentések szerinti terminális plazmafelezési idő 18-159 nap között változik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A mitotán általános toxicitásával kapcsolatos nem klinikai adatok korlátozottak.

A mitotánnal nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat. A diklór-difenil-triklóretán (DDT) és egyéb poliklórozott bifeníl-származékok azonban a reprodukciós képességre, és terhességre és a magzati fejlődésre károsnak bizonyultak, és várhatóan a mitotán is rendelkezik ezekkel a tulajdonságokkal.

A mitotán genotoxicitását és carcinogenitását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kukoricakeményítő
Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Makrogol 3350
Vízmentes szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 1 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 tablettát tartalmazó, négyszögletes, átlátszatlan, fehér HDPE tartály, a nyílásánál csavarmenettel.
1 tartályt tartalmazó doboz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszert kizárólag a beteg illetve annak gondozója kezelheti, más személy, különösen terhes nő kezébe nem kerülhet. A gondozónak egyszer használatos kesztyűt kell viselnie a tabletták előkészítésekor.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/273/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. április 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. március 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Olaszország

vagy

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**FALTKARTON
TARTÁLYCÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lysodren 500 mg tabletta
mitotán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mitotánt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.
100 tabletta tartályonként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtméreg.
Csak a beteg vagy a kesztyűt viselő ápolók nyúlhatnak hozzá.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után: 1 év

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt terméket vagy hulladékot a helyi hatósági előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/273/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lysodren *(A Braille írás csak a faltkatonra vonatkozik)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUM

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lysodren 500 mg tabletta mitotán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Mindig tartsa magánál a betegájékoztató végén található Lysodren Betegkártyát.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lysodren és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lysodren szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lysodrent?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lysodrent tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lysodren és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lysodren egy daganatellenes gyógyszer, amely mitotán hatóanyagot tartalmaz.

A gyógyszer előrehaladott stádiumban lévő, nem operálható, áttétes vagy kiújult mellékvese-daganatok tüneteinek kezelésére alkalmazandó.

2. Tudnivalók a Lysodren szedése előtt

Ne szedje a Lysodrent

- ha allergiás a mitotánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat. A Lysodren szedése alatt nem szoptathat.
- ha spironolaktont tartalmazó készítménnyel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lysodren” című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lysodren alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- ha sérülés éri (sokk, súlyos trauma), fertőzést kap vagy megbetegszik, a Lysodren szedése alatt. Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, aki úgy dönthet, hogy átmenetileg leállítja a kezelést.
- ha májproblémái vannak: beszéljen kezelőorvosával, ha a Lysodren-kezelés alatt az alábbi tünetek vagy májproblémák bármelyikét tapasztalja: viszketés, besárgult szemfehérje vagy bőr, sötét színű vizelet, fájdalom vagy kellemetlen érzés a has jobb felső részénél. A Lysodren-kezelés előtt és alatt kezelőorvosának a klinikai javallatoknak megfelelően vérvizsgálatra kell Önt küldenie a májfunkciós értékek ellenőrzése céljából. A kezelőorvosa dönthet a Lysodren-kezelés megszakításáról.

- ha súlyos veseproblémái vannak.
- ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert használja (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lysodren” című részt).
- ha nőgyógyászati panaszai vannak, például hüvelyi vérzés, a havivérzéssel kapcsolatos rendellenességek és/vagy kismencedei fájdalom.

Ehhez a gyógyszerhez kizárólag a beteg és az ápolói érhetnek hozzá, terhes nők semmiképpen sem. Az ápolók viseljenek eldobható kesztyűt a gyógyszer érintésekor.

A Lysodren-kezelés ideje alatt

A Lysodren átmenetileg csökkentheti a mellékvesekéreg által termelt hormonok (kortizol) mennyiségét, kezelőorvosa azonban megfelelő hormongyógyszerek (szteroidok) alkalmazásával rendezni fogja ezt.

A Lysodren a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzést okozhat. Amennyiben a Lysodren alkalmazása során műtétet vagy fogászati ellátást kell végezni Önnél, orvosa vérvizsgálatokkal ellenőrzi, fennáll-e Önnél a hosszan tartó vérzés kockázata.

Mindig tartsa magánál a jelen betegájékoztatóhoz mellékelt Lysodren Betegkártyáját.

Egyéb gyógyszerek és a Lysodren

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénán keresztül kapható készítményeket is.

Nem szedheti a Lysodrent spironolaktont tartalmazó gyógyszerekkel, melyeket gyakran alkalmaznak vízhajtóként a szív-, máj- vagy a vesebetegségeknel.

A Lysodren számos gyógyszerrel léphet kölcsönhatásba. Ezért tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszert szed:

- warfarin vagy más véralvadást gátló (vérhígító), amely megelőzi a vérrögök képződését. A véralvadást gátló gyógyszer adagjának módosítására lehet szükség.
- epilepszia ellenes gyógyszerek
- tuberkulózis (gümőkór) kezelésére használt rifabutin vagy rifampicin
- gombás fertőzések kezelésére használt grizeofulvin
- közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítmények (*Hypericum perforatum*)
- szunitinib, etopozid: rákkezelés céljából
- nyugtatóként használt midazolám.

Az étel és az ital hatása a Lysodrenre

A Lysodrent lehetőleg étkezés közben kell bevenni, zsíros ételekkel, mint pl. tej, csokoládé, olaj.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Lysodren károsíthatja a magzatot. Ezért a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez, hogy megmondhassa Önnek, abba kell-e hagynia a Lysodren alkalmazását vagy folytathatja-e.

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Lysodren-kezelés ideje alatt, és annak befejeztével is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

A kisbabájára kifejtett súlyos mellékhatások lehetősége miatt a Lysodren szedése alatt és a kezelést követően tilos szoptatnia. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lysodren nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

3. Hogyan kell szedni a Lysodrent?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás és az adagolás ütemezése

A szokásos kezdő adag felnőttek esetében napi 2-3 g (4-6 tabletta).

Esetenként a kezelőorvos a kezelést nagyobb adagokkal, pl. 4-6 grammal (8-12 tabletta) kezdheti.

Az optimális dózis meghatározása érdekében kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi a Lysodren hatóanyagának szintjét a vérben. Egyes mellékhatások jelentkezése esetén a kezelőorvos átmenetileg leállíthatja a Lysodren szedését, vagy csökkentheti annak adagját.

Alkalmazása gyermekekenél és serdülőknél

A Lysodren kezdő napi adagja 1,5–3,5 g/testfelszín-m² (ezt a kezelőorvos számolja ki a gyermek testtömege és magassága alapján). Ebbe a korcsoportba tartozó betegek esetén nagyon korlátozottak a tapasztalatok.

Az alkalmazás módja

Egy pohár vízzel nyelje le a tablettát zsíros ételt tartalmazó étkezés közben. A teljes napi adagot eloszthatja két vagy három adagra.

Ha az előírtnál több Lysodrent vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha véletlenül az előírtnál több Lysodrent vett be, vagy ha egy gyermek véletlenül lenyelt a készítményből.

Ha elfelejtette bevenni a Lysodrent

Ha véletlenül elfelejtette bevenni a Lysodrent, akkor a megfelelő időben vegye be a következő tervezett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli:

- Mellékvesekéreg-elégtelenség: kimerültség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, zavartság.
- Vérszegénység: a bőr sápadtsága, izomfáradtság, légszomj, szédülés, főleg felálláskor.
- Májkárosodás: a bőr és a szemek sárgasága, viszketés, hányinger, hasmenés, kimerültség, sötét színű vizelet.
- Neurológiai rendellenességek: mozgás és koordinációs zavarok, kóros érzetek, mint például zsibbadás, memóriakiesés, koncentrációs zavarok, beszédzavarok, szédülés

Ezen tünetek olyan szövődmények jelei lehetnek, amelyek külön gyógyszeres kezelést igényelhetnek.

A mellékhatások adott gyakorisággal jelentkezhetnek, amelyeket az alábbiakban részletezünk:

- nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Nagyon gyakori mellékhatások

- hányás, hányinger (émelygés), hasmenés, hasfájás;
- étvágytalanság;
- kóros érzetek, mint pl. zsibbadás;
- mozgás vagy koordinációs zavarok, szédülés, zavartság;
- álmoság, kimerültség, izomgyengeség (izmok erő kifejtés közbeni gyengesége);
- nyálkahártya-gyulladás (duzzanat, melegség, fájdalom), bőrkiütés;
- vérzési rendellenesség (megnyúlt vérzési idő);
- emelkedett koleszterin-, triglicerid- (zsírok) és májenzimértékek (vérvizsgálattal kimutatva);
- fehérvérsejtek számának csökkenése;
- mellnagyobbodás férfiaknál;
- mellévesekéreg-elégtelenség (kimerültséget, hasi fájdalmat, hányingert, hányást, hasmenést, zavartságot okozhat).

Gyakori mellékhatások

- szédülés, fejfájás;
- perifériás idegrendszer rendellenességei: érzékelés zavarával kapcsolatos rendellenességek, izomgyengeség és –sorvadás, ínreflex csökkenése és vazomotoros tünetek (mint kipirulás, izzadás és alvászavarok);
- mentális károsodás (mint memóriazavar, koncentrációs nehézség);
- mozgási nehézségek;
- vörösvértestszám-csökkenés (vérszegénység, amelynek a tünetei a bőr sápadtsága és kimerültség), vérlemezkék számának csökkenése (ettől hajlamosabb lesz a véraláfutások, vérzések keletkezésére);
- májgyulladás (autoimmun) (a bőr és a szem sárgaságát és sötét vizeletet okozhat);
- az izommozgások összehangolásának zavara.

Nem ismert gyakoriság

- láz;
- általános fájdalom;
- kipirulás, magas vagy alacsony vérnyomás, szédülés/megszédülés felálláskor;
- fokozott nyáltermelés;
- szembetegségek: látászavar, homályos látás, kettőslátás, a látvány eltorzulása, szemkáprázás;
- opportunist fertőzések;
- májkárosodás (a bőr és a szem sárgás elszíneződését és sötét vizeletet okozhat);
- vérvizsgálattal kimutatott csökkent húgysavszint;
- hólyaghurut vérzéssel;
- vérvizelés, fehérvér a vizeletben;
- egyensúlyzavarok;
- az ízérezékelés megváltozása;
- emésztési zavarok;
- petefészek-makrociszták (a következő tünetekkel vagy ezek nélkül jelentkezhetnek, például kismencedei fájdalom, hüvelyi vérzés, a havivérzéssel kapcsolatos rendellenességek);
- csökkent androsztendionszint (a nemi hormonok előanyaga) a vérvizsgálatnál nők esetében;
- csökkent tesztoszteronszint (nemi hormon) a vérvizsgálatnál nők esetében;
- szexuálhormonkötő globulin (egy fehérje, amely kötődik a nemi hormonokhoz) szintjének növekedése a vérvizsgálatnál;
- kortikoszteroid-kötő globulin szintjének növekedése a vérvizsgálatnál;
- tiroxinkötő globulin szintjének növekedése a vérvizsgálatnál;
- csökkent szabad tesztoszteronszint (nemi hormon) a vérvizsgálatnál férfiak esetében;

- hipogonadizmus férfiaknál (olyan tünetekkel, mint a mellék megnagyobbodása, csökkent libidó, merevedési zavar, termékenység rendellenességei);
- allergiás reakciók, viszketés.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekek és serdülők körében pajzsmirigyzavarokat, idegi-pszichológiai rendellenességeket, növekedéskor elmaradást, egy esetben pedig enkefalopátiát észleltek. Továbbá hormonális elváltozások egyes jeleit figyelték meg (például az emlők túlzott megnagyobbodását fiúknál, valamint hüvelyi vérzést és/vagy az emlők korai fejlődését lányoknál).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lysodrent tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az eredeti csomagolásban tárolandó. Felbontás után: 1 év

A dobozon vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Lysodrent.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lysodren?

- A készítmény hatóanyaga a mitotán. Tablettánként 500 mg mitotánt tartalmaz.
- Egyéb összetevői a kukoricakeményítő, a mikrokristályos cellulóz (E 460), a makrogol 3350, valamint a vízmentes szilícium-dioxid:

Milyen a Lysodren külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lysodren fehér, mindkét oldalán domború, kerek, barázdált tabletták.

A Lysodren 100 tablettát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanyolország

+ 34 93 446 60 00

Gyártó

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)
Olaszország

vagy

Centre Spécialité Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

✂-----✂

LYSODREN BETEGKÁRTYA

Lysodren (mitotán) kezelés alatt állók Akut mellékvesekéreg- elégtelenségre hajlamos vagyok. Sürgősségi ellátás esetén megfelelő elővigyázatossági intézkedés szükséges	A kezelőorvosom neve: Telefonszáma: A gyógyszerrel kapcsolatos információ: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel: + 34 93 446 60 00</i> <i>medinfo-RD@esteve.com</i>
--	--