

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lysodren, 500 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 500 mg af mítótani.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Töflur.

Hvítar, tvíkúptar, kringlóttar, töflur með deiliskoru.

Töflurnar eru tvískiptar á annarri hliðinni og þrykkar með „BL“ yfir „L1“ á hinna hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum langt gengins (óskurðtæks, með meinvörpum eða afturhvarfs-) þekjuvefskrabbameins í nýrnahettuberki (adrenocortical carcinoma).

Áhrif Lysodren á óvirkt þekjuvefskrabbamein í nýrnahettuberki eru ekki sönnuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin og fylgt eftir af viðeigandi sérfræðingi.

Skammtar

Meðferð fullorðinna skal hefjast með 2 – 3 g af mítótani á dag og skal skammturinn aukinn smám saman (t.d. með tveggja vikna millibili) þar til magn mítótans í blóðvökva hefur náð meðferðarskammtinum 14 – 20 mg/l.

Sé áriðandi að ná stjórn á Cushing-einkennum hjá sjúklingum með veruleg einkenni geta hærri upphafsskammtar, milli 4 og 6 g daglega, verið nauðsynlegir og daglegir skammtar verið auknir hraðar (t.d. vikulega).

Almennt er ekki mælt með skömmtum umfram 6 g á dag.

Skammtaaðlögun og -eftirlit og meðferð hætt

Aðlögun skammta miðast við að ná meðferðarskammtinum (magni mítótans í blóðvökva 14 - 20 mg/l) sem tryggir ákjósanlega notkun Lysodren með viðunandi öryggi. Nokkrar vísbendingar hafa komið fram sem gefa til kynna að plasmabéttni mítótans yfir 14 mg/l kunni að leiða til aukinnar virkni (sjá kafla 5.1). Plasmabéttni mítótans yfir 20 mg/l kann að tengjast alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. taugaeitrun, án þess að veita frekari ávinning varðandi virkni, og því skal ekki fara yfir þau mörk. Af þessum sökum ætti að fylgjast með plasmabéttni mítótans til að stilla Lysodren-skammtinn af og forðast eitursáhrif. Hafið samband við markaðsleyfishafa eða umboðsaðila hans til að fá frekari upplýsingar um mælingar á sýnum (sjá kafla 7).

Skömmtun skal aðlöguð að hverjum sjúklingi á grundvelli eftirlits með magni mítótans í blóðvökva og

klínísk þols þar til plasmabéttni mítótans nær meðferðarskammtinum 14 – 20 mg/l. Markplasmabéttni næst yfirleitt innan 3 til 5 mánaða.

Plasmabéttni mítótans skal metin eftir hverja breytingu á skammtastærð og með stuttu millibili (t.d. á tveggja vikna fresti) þar til kjörviðhaldsskammti er náð. Eftirlit skal vera tíðara (t.d. í hverri viku) þegar stór upphafsskammtur hefur verið notaður. Hafa skal í huga að skammtaaðlaganir leiða ekki til tafarlausra breytinga á magni mítótans í blóðvökva (sjá kafla 4.4). Vegna uppsöfnunar í líkamsvefjum verður einnig að hafa reglulegt eftirlit með magni mítótans í blóðvökva (t.d. mánaðarlega) eftir að viðhaldsskammti er náð.

Reglubundið eftirlit (t.d. á tveggja mánaða fresti) með magni mítótans í blóðvökva er jafnframt nauðsynlegt eftir að hlé er gert á meðferð. Hægt er að halda meðferð áfram þegar magn mítótans í blóðvökva er á bilinu 14 til 20 mg/l. Vegna lengds helmingunartíma getur verið umtalsverð þéttni í sermi í nokkrar vikur eftir að meðferð er hætt.

Ef alvarleg aukaverkun kemur fram, s.s. taugaeitrun, þarf ef til vill að hætta meðferð með mítótani tímabundið. Ef um væga eitrun er að ræða skal minnka skammtinn uns komið er niður í hámarksskammt sem þolist.

Meðferð með Lysodren skal haldið áfram svo lengi sem vart er við klínískan ávinning. Ef ekki verður vart við nokkurn klínískan ávinning eftir þriggja mánaða kjörskömmtun skal hætta meðferð endanlega.

Sérstakir hópar

Börn

Reynsla af notkun lyfsins hjá börnum er takmörkuð.

Skammtastærðir mítótans hjá börnum hafa ekki verið vel afmarkaðar en virðast vera jafnar fullorðinsskömmum þegar tekið hefur verið mið af líkamsyfirborði.

Meðferð skal hefjast á 1,5 til 3,5 g/m² á dag hjá börnum og unglingum með það að markmiði að ná meðferðarskammtinum 4 g/m² á dag. Eftirlit skal haft með magni mítótans í blóðvökva eins og hjá fullorðnum og skal gæta sérstaklega að því þegar magn í blóðvökva nær 10 mg/l því þá getur magn í blóðvökva aukist skyndilega. Minnka má skammta eftir 2 eða 3 mánuði í samræmi við magn mítótans í blóðvökva eða ef alvarleg eitrun kemur fram.

Skert lifrarstarfsemi

Engin reynsla er af mítótan notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þannig að upplýsingar eru ekki nægjanlegar til þess að ákvarða skammtastærðir þessa hóps. Þar sem mítótan er aðallega umbrotið í lifur, má búast við því að mítótanstuðull í blóðvökva hækki ef lifrarstarfsemi er skert. Ekki er mælt með notkun mítótans þegar um er að ræða sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar og hafa eftirlit með blóðrannsóknnum sem meta lifrarstarfsemi. Sérstaklega er mælt með því að fylgjast með magni mítótans í blóðvökva hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla er af mítótan notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þannig að upplýsingar eru ekki nægjanlegar til þess að ákvarða skammtastærðir þessa hóps. Ekki er mælt með notkun mítótans þegar um er að ræða sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og ef um lítið til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er að ræða þarf að gæta varúðar. Sérstaklega er mælt með því að fylgjast með magni mítótans í blóðvökva hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Engin reynsla er af notkun mítótans hjá öldruðum sjúklingum, þannig að gögn eru ekki nægjanleg til að ákvarða skammtastærðir í þeim hópi. Eindregið er mælt með aðgát og miklu eftirliti með magni mítótans í blóðvökva hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Daglegum heildarskammti má skipta í tvo til þrjá skammta eftir þörfum sjúklings. Töflur skulu teknar með glasi af vatni meðan á fituríkum máltíðum stendur (sjá kafla 4.5). Sjúklingum skal ráðlagt að nota ekki töflur sem bera þess merki að vera skemmdar og umönnunarfólki skal ráðlagt að nota einnota hanska við meðhöndlun á töflunum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

Samhliða notkun með spironolacton (sjá kafla 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áður en meðferð hefst: Fjarlægja skal með skurðaðgerð stór meinvörp að því marki sem mögulegt er áður en meðferð með mítótan hefst, til að minnka áhættu á drepri og blæðingu í æxlinu vegna hraðra frumudrepandi áhrifa mítótans.

Hætta á skertri starfsemi nýrnahetta: Allir sjúklingar með óvirkt æxli og 75% sjúklinga með virkt æxli sýna merki um skerta starfsemi nýrnahetta (adrenal insufficiency). Því kann að vera nauðsynlegt að nota stera hjá þessum sjúklingum. Þar sem mítótan hækkar magn sterabindandi próteina í blóðvökva er nauðsynlegt að ákvarða laust hýdrókortisón (cortisol) og corticotropin (ACTH) til að ná fram hagstæðustu skömmtun stera (sjá kafla 4.8). Sykursteraskortur er algengari en saltsteraskortur getur einnig komið fram og því gæti þurft að aðlagast steraskammta með tilliti til þess.

Lost, alvarleg áföll eða sýking: Hætta skyldi notkun mítótans tímabundið, strax eftir lost, alvarleg áföll eða sýkingu, þar sem megináhrif lyfsins eru að halda niðri starfsemi nýrnahetta. Í slíkum tilfellum þarf að gefa utanaðkomandi stera, þar sem lítið virkar nýrnahettturnar fara ekki strax að gefa frá sér stera. Vegna þess að aukin hætta er á starfsbilun í nýrnahettuberkjum ætti að ráðleggja sjúklingum að ráðfæra sig umsvifalaust við lækni ef meiðsl, sýking eða aðrir óskyldir sjúkdómar koma upp.

Eftirlit með magni í blóðvökva: Fylgjast skal með magni mítótans í blóðvökva til þess að ákvarða skammtastærð mítótans, sér í lagi ef stórir upphafsskammtar eru álitnir nauðsynlegir. Breytingar á skammtastærð geta verið nauðsynlegar til þess að ná æskilegum meðferðarskammti á bilinu 14 - 20 mg/l og til þess að komast hjá sértækum aukaverkunum (sjá kafla 4.2). Hafið samband við markaðsleyfishafa eða umboðsaðila hans til að fá frekari upplýsingar um mælingar á sýnum (sjá kafla 7).

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi: Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til stuðnings á notkun mítótans hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta lifrar- eða nýrnastarfsemi skal gæta varúðar og sérstaklega er mælt með eftirliti með magni mítótans í blóðvökva (sjá kafla 4.2).

Fram hefur komið eitruverkun á lifur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mítótani. Fram komu tilvik um lifrarskemmdir (lifrarfrumu-, gallteppu- og blandaðar) og sjálfsnæmislifrarbólgu. Hafa skal reglulegt eftirlit með lifrarprófum (magn alanín transamínasa [ALAT], aspartat transamínasa [ASAT], bilirúbins og alkalín fosfats [ALP]), einkum á fyrstu mánuðum meðferðar eða þegar auka þarf skammtinn. Ef ASAT og/eða ALAT hækkar >5 ULN, eða ALP eða bilirubin >2 ULN, er hætta á lifrarskaða/bilun. Í þessu tilviki skal gera hlé á meðferð með Lysodren. Hægt er að hefja meðferð að nýju samkvæmt læknisráði, allt eftir alvarleika ástandsins sem og klínisku ástandi sjúklingsins.

Efnaskipti og næring: Fylgjast skal reglulega með þrigglýseríðum í blóði óháð skammti Lysodren, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættu fyrir röskun á blóðfitugildum (svo sem vegna efnaskiptaheilkennis, misnotkunar áfengis, fituríkrar fæðu...). Ef alvarleg aukning þrigglýseríða í blóði kemur fram má íhuga að veita meðferð til að draga úr magni þrigglýseríða og rjúfa meðferð með

Lysodren, þar sem hún getur mögulega leitt til bráðrar brisbólgu.

Uppsöfnun mítóans í líkamsvefjum: Mítóan getur safnast saman í fituvef, sem leiðir til lengri helmingunartíma og hugsanlegrar uppsöfnunar mítóans. Af því leiðir að mítóanmagnið kann að aukast þrátt fyrir að skammtastærðin haldist óbreytt. Af þessum sökum þarf einnig að fylgjast með magni mítóans í blóðvökva (t.d. á tveggja mánaða fresti) eftir að meðferð er hætt þar sem áframhaldandi losun mítóans getur átt sér stað. Eindregið er mælt með nánu eftirliti með magni mítóans í blóðvökva við meðferð of þungra sjúklinga og sjúklinga sem hafa nýlega grennst.

Truflanir á miðtaugakerfi: Langvarandi, samfelld skammtagjöf stórra skammta af mítótani, getur leitt til afturkræfra heilaskemmda og starfsemiskerðingar. Atferlisfræðilegt og taugafræðilegt mat ætti að framkvæma reglulega, sérstaklega þegar magn mítóans í blóðvökva fer yfir 20 mg/l (sjá kafla 4.8).

Blóð og eitlar: Meðferð með mítótani getur haft áhrif á allar blóðfrumur. Algengt er að tilkynnt sé um hvítkornafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð), blóðleysi og blóðflagnafæð meðan á meðferð með mítótani stendur (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með fjölda rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferð með mítótani stendur.

Blæðingartími: Borið hefur á löngum blæðingartíma hjá sjúklingum sem fá mítóanmeðferð. Hjá sumum sjúklingum getur *in vitro* blæðingartími verið eðlilegur en þyrping blóðflagna af völdum adenósín dífosfats (ADP) verið afbrigðileg. Þetta skyldi tekið með í reikninginn þegar aðgerð er íhuguð (sjá kafla 4.8).

Warfarin og kúmarínlik segavarnarlyf: Læknar skulu fylgjast náið með breytilegum þörfum á segavarnarlyfjaskömmtum þegar mítóan er gefið sjúklingum sem taka kúmarínlik segavarnarlyf (sjá kafla 4.5).

Efni sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm P450-kerfisins og einkum sýtókróm 3A4: Mítóan örvar myndun lifrarensíma og skyldi notast með varúð ef það er notað á sama tíma og lyf sem umbrot í lifur hafa áhrif á (sjá kafla 4.5).

Konur fyrir tíðahvörf: Aukin tíðni blöðrumyndunar, sem ekki er illkynja, á eggjastokkum (ovarian macrocysts) hefur sést hjá þessu þýði, oft margar og á báðum eggjastokkum. Blöðrumyndunin á eggjastokkum getur verið með einkennum (t.d. verkur eða óþægindi í grindarholi, blæðing frá leggöngum eða blæðingartruflanir) eða einkennalaus. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum fylgikvilla blöðrumyndunar (spennu í eggjakerfi (adnexal torsion) og bresti blóðblaðra (haemorrhagic cyst rupture)). Einkennin hafa stundum gengið til baka þegar meðferð með mítótani er hætt. Hvetja á konur til að leita sér lækniáðstoðar ef þær verða varar við einkennum frá æxlunarferum svo sem blæðingu og/eða verk í grindarholi. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með eggjastokkum með ómskoðun hjá konum sem fá mítóan fyrir tíðahvörf.

Börn: Hjá börnum og unglingum hefur orðið vart við tauga- og sálfræðilega seinkun á þroska meðan á mítóanmeðferð hefur staðið. Í þeim tilfellum skal athuga virkni skjaldkirtils til að leiða í ljós hugsanlega vanstarfsemi hans tengda mítóan notkun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Spironolacton: Mítóan má ekki gefa með spironolacton, þar sem það virka efni getur dregið úr áhrifum mítóans (sjá kafla 4.3).

Warfarin og kúmarínlik segavarnarlyf: Komið hefur fram að mítóan flýtir umbrotum warfaríns með virkjun microsomal hvata, sem leiðir til þarfar á stærri skömmtum warfaríns. Þess vegna skal fylgjast náið með sjúklingum og breytilegum þörfum á segavarnarskömmtum þegar mítóan er gefið sjúklingum sem nota kúmarínlik segavarnarlyf.

Efni sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm P450: Mítóan hefur örvandi áhrif á sýtókróm P450 ensím. Þess vegna getur þurft að stilla af plasmáþéttu efna sem umbrotna með tilstilli sýtókróms P450. Þar

sem ekki eru fyrir hendi upplýsingar um sértæk P450 hliðstæð ensím sem tengjast þessu skal gæta varúðar þegar ávísað er virkum efnum sem umbrotna þannig, m.a. krampastillandi lyfjum, rifabutin, rifampicin, griseofulvin og Jóhannessarrunna (St. John's wort eða *Hypericum perforatum*). Einkum hefur orðið vart við að mítótan hafi virkjandi áhrif á sýtókróm 3A4. Þar af leiðandi getur plasmabéttni þeirra efna sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm 3A4 breyst. Gæta skal varúðar þegar virkum efnum sem umbrotna í þessu efnaferli er ávísað samtímis svo sem, m.a. sunitinib, etópósíð og midazólám og skammturinn aðlagður þegar lyfin eru gefin samhliða mítótani. Líklegt er að örvandi áhrifa á ensím gæti áfram eftir að mítótan meðferð er hætt.

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: Mítótan getur valdið aukaverkunum á miðtaugakerfið þegar það safnast saman í líkamanum í miklu magni (sjá 4.8). Þó svo engar upplýsingar séu til um milliverkanir þessara lyfja í miðtaugakerfinu, þá skal hafa þetta í huga þegar ávísað er lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið.

Fiturík fæða: Gögn um ýmsa notkun mítótans benda til þess að notkun með fituríkum mat geti aukið frásog þess (sjá kafla 5.2).

Prótein sem bindur hormón: Sýnt hefur verið fram á að mítótan eykur magn próteina sem binda hormón í blóðvökva (t.d. kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG) og barksterabindandi glóbúlíns (CBG). Taka skal tillit til þessa þegar túlkaðar eru niðurstöður hormónagreininga og getur þetta leitt til kvenlegrar karlbrjóstastækkunar (gynaecomastia).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Gögn, byggð á takmörkuðum fjölda meðgangna benda til afbrigðileika í nýrnahettum föstra eftir útsetningu fyrir mítótani. Mítótan hefur greinst í blóði úr naflastreng. Upplýsa skal þungaðar konur um mögulega áhættu fyrir föstrið. Fósturtílaunir á dýrum hafa ekki verið framkvæmdar með mítótani. Tílaunir á dýrum, með sambærileg efni, hafa sýnt fram á fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Notkun Lysodren er ekki ráðlögð á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið barnshafandi sem nota ekki getnaðarvarnir.

Konur sem geta orðið barnshafandi

Konur sem geta orðið barnshafandi skulu nota skilvirkar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð er hætt svo lengi sem mítótan í blóðvökva er greinanlegt, sem getur varað í nokkra mánuði. Hafa skal í huga langvarandi brotthvarf mítótans eftir að notkun Lysodren er hætt (sjá kafla 5.2).

Brjóstagjöf

Vegna þess hve mítótan er fitusækið er líklegt að það skiljist út með brjóstamjólk. Vegna hættunnar á alvarlegum aukaverkunum hjá barni á brjósti er frábending gegn brjóstagjöf á meðan mítótan er tekið inn (sjá 4.3) og eftir að meðferð er hætt svo lengi sem mítótan í blóðvökva er greinanlegt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lysodren hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Göngufærum sjúklingum skal ráðið frá akstri ökutækja og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggisupplýsingar byggja á niðurstöðum rannsókna (aðallega afturvirkra). Meira en 80% sjúklinga sem hafa fengið mítótanmeðferð hafa sýnt að minnsta kosti eina tegund aukaverkana. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Flokkun eftir tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Tíðni aukaverkana

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun		
	Mjög algeng	Algeng	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>			Tækifærissýking
<i>Blóð og eitlar</i>	Hvítfrumnafæð Lengdur blæðingartími	Blóðleysi Blóðflagnafæð	
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmisviðbrögð
<i>Innkirtlar</i>	Skert starfsemi nýrnahefna		Röskun á starfsemi skjaldkirtils Kynkirtlavanseyting (hjá körlum)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Minnkuð matarlyst Kólesterólhækkun Þríglýseríðhækkun		Lág gildi þvagsýru í blóði
<i>Geðræn vandamál</i>	Ringlun		
<i>Taugakerfi</i>	Hreyfiglöp Tilfinningarglöp Svimi Svefndrungi	Andleg skerðing Fjöлтаugakvilli Hreyfibilun Sundl Höfuðverkur	Jafnvægistruflun
<i>Augu</i>			Sjónudepilskvilli (maculopathy) Sjónhimmueitrun Tvísýni Ógagnsær augasteinn Sjónskerðing Þokusýn
<i>Æðar</i>			Háprýstingur Réttstöðulágprýstingur Roði
<i>Meltingarfæri</i>	Slímhimnubólga Uppköst Niðurgangur Ógleði Uppmagálsópægindi		Aukin munnavatnsframleiðsla Breytingar á bragðskyni Meltingartruflanir
<i>Lifur og gall</i>	Aukning lifrarensíma	Sjálfnæmislifrabólga	Lifrarskaði (lifrarfrumu- /gallteppu-/blandaðar)
<i>Húð og undirhúð</i>	Útbrot		Kláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Vöðvaslappleiki		
<i>Nýru og þvagfæri</i>			Blæðandi blöðrubólga Blóðmiga Prótínmiga
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	Kvenleg karlbrjóstastækkun (gynaecomastia)		Blöðrumyndun á eggjastokkum (ovarian macrocyts)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þróttleysi		Ofurhiti Almennur verkur
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Aukið kólesteról í blóði Aukin þríglýseríð í blóði		Minnkun þvagsýru í blóði Lækkað magn androstenedíóns í blóði

			(hjá konum) Lækkað magn testósteróns í blóði (hjá konum) Aukið magn kynhormónabindandi glóbúlíns Lækkað magn óbundins testósteróns í blóði (hjá körlum) Aukið barksterabindandi glóbúlín Aukið þýroxínbindandi glóbúlín
--	--	--	--

Lýsing á völdum aukaverkum

Maga- og meltingarfæratruflanir eru algengastar (10 til 100 % sjúklinga) og eru afturkræfar þegar skömmtnun er minnkuð. Sumar þessar truflanir (anorexia) gætu verið byrjunareinkenni á truflun í miðtaugakerfi.

Óæskileg áhrif á taugakerfið, koma fram hjá um 40% sjúklinga. Önnur áhrif á miðtaugakerfið eru þekkt úr skrifum, svo sem minnistruflanir, árásargirni, jafnvægistruflanir (central vestibular syndrome), tormæli, eða Parkinson heilkenni. Alvarleg óæskileg áhrif virðast tengd uppsöfnun mítótans í líkamanum og virðast mestar líkur á að þau komi fram þegar magn mítótans í blóðvökva er 20 mg/l eða þar fyrir ofan. Þegar lyfið er gefið í stórum skömmtnum og eftir langvarandi notkun getur heilastarfsemi truflast. Truflanir á miðtaugakerfi virðast vera afturkræfar eftir að mítótanmeðferð hefur verið hætt og eftir að plasmabéttni hefur lækkað (sjá 4.4).

Útbrot, sem hafa greinst hjá 5 til 25 % sjúklinga, virðast ekki skammtaháð.

Hvítornafæð hefur greinst hjá 8 til 12% sjúklinga. Lengri blæðingartími sést iðulega (90%); þótt verkunarháttur þeirra áhrifa sé ekki þekktur nákvæmlega né tengsl þeirra við mítótan eða við sjúkdóminn sjálfan skulu þau tekin með í reikninginn þegar skurðaðgerð er íhuguð.

Algengt er að virkni lifrarensíma (gamma-GT, amínótransferasi, basískur fosfatasi) aukist. Magn lifrarensíma kemst í jafnvægi þegar mítótanskömmtnun er minnkuð, stöðvuð tímabundið eða hætt. Hins vegar hefur sjálfsmisliðarþýðgrein greinst hjá 7% sjúklinga án nokkurra annarra upplýsinga um verkunarhátt. Örsjaldan hafa sést alvarleg tilvik lifrarskaða (bráð lifrabíln og lifrarheilakvilli).

Kynkirtlavanseyting: Kynkirtlavanseytingu hjá körlum (með einkennum eins og kvenlegri karlbrjóstastækkun, minnkaðri kynhvöt, rístruflunum, röskun á frjósemi) hefur verið lýst.

Konur fyrir tíðahvörf

Greint hefur verið frá góðkynja blöðrumyndun á eggjastokkum (með einkennum svo sem verk í grindarholi, blæðingu frá leggöngum, röskun á blæðingum eða án einkenna).

Börn

Vart hefur orðið við taugasálfræðilega seinkun á meðan á mítótanmeðferð stendur. Í slíkum tilfellum skal fylgjast með virkni skjaldkirtils í tengslum við mítótanmeðferð. Vanstarfsemi skjaldkirtils (skjaldvakabrestur) og vaxtarseinkun hafa einnig komið fram við mítótanmeðferð. Eitt tilvik heilakvilla kom fram hjá barni, fimm mánuðum eftir að meðferð hófst; þetta tilvik var talið tengjast hækkaðri plasmabéttni mítótans, 34,5 mg/l. Eftir sex mánuði var plasmabéttni mítótans ómælanleg og sjúklingurinn náði klínískum bata. Estrógenlík áhrif hafa komið fram (svo sem kvenleg karlbrjóstastækkun hjá karlkyns sjúklingum og brjóstaproski og/eða blæðingar frá leggöngum hjá kvenkyns sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun mítótnans getur leitt til truflana á miðtaugakerfi, sérstaklega ef magn mítótnans í blóðvökva fer yfir 20 mg/l. Engin sönnuð mótefni þekkjast við ofskömmtnun mítótnans. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með mítótni. Fylgst skal grannnt með sjúklingnum, með það í huga að áhrifin eru afturkræf, en vegna þess hve helmingunartíminn er langur og hve mítótn er fituleysanlegt getur það tekið vikur að ná eðlilegu ástandi. Við öðrum óæskilegum áhrifum skal veita einkennameðferð. Vegna þess hve mítótn er fituleysanlegt er ólíklegt að nýrnaskilun hjálpi.

Ráðlagt er að fjölga mælingum á magni mítótnans í blóðvökva (t.d. á tveggja vikna fresti) hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá of stóran skammt (t.d. vegna skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi, offitu eða nýlegs þyngdartaps).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefnandi lyf, ATC-flokkur: L01XX23.

Verkunarháttur

Mítótn er nýrnaheftu- frumudrepandi virkt efni þótt það virðist einnig geta dregið úr virkni nýrnaheftna án þess að eyðileggja frumur. Lífefnafræðilegir virkniþættir þess eru óþekktir. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mítótn breyti jaðarefnahvörfum stera auk þess að bæla beint nýrnaheftubörkinn. Gjóf mítótns breytir efnaskiptum hýdrókortisóns (cortisol) utan nýrnaheftna hjá mönnum, sem leiðir til lækkunar mælanlegs 17-hýdroxý barkstera, jafnvel þótt plasmabétni barkstera lækki ekki. Mítótn virðist valda aukinni framleiðni 6-beta hýdroxý kólesteróls.

Verkun og öryggi

Mítótn hefur ekki verið rannsakað með formlegri, klíniskri þróunaráætlun. Handbærar klínískar upplýsingar koma aðallega úr prentuðum gögnum um sjúklinga með krabbamein í nýrnaheftum sem er óskurðækt eða með meinvörpum. Hvað varðar almennar lífslíkur, þá benda fjórar rannsóknir ekki til þess að mítótnmeðferð auki lífslíkur, á meðan fimm rannsóknir komast að auknum lífslíkum. Meðal þeirra síðarnefndu, komast þrjár rannsóknir að því að auknar lífslíkur komi aðeins til hjá sjúklingum með magn mítótnans í blóðvökva yfir 14 mg/l.

Þétni mítótnans í blóðvökva og hugsanleg tengsl við verkun þess var könnuð í FIRM ACT-rannsókninni, sem er slembuð, framsýn, samanburðar, opin, fjölsetra, samhliða rannsókn þar sem borin er saman virkni etópósíðs, doxórúbisíns og cisplatíns auk mítótnans (EDP/M) við streptózotósín ásamt mítótni (SZ/M) sem fyrsta meðferð hjá 304 sjúklingum. Greining á sjúklingum þar sem plasmabétni mítótnans náði ≥ 14 mg/l a.m.k. einu sinni á 6 mánuðum, samanborið við sjúklinga þar sem plasmabétni mítótnans var < 14 mg/l, gæti bent til þess að sjúklingar með magn mítótnans í blóðvökva ≥ 14 mg/l gætu verið með hærri tíðni sjúkdómshömlunar (62,9% á móti 33,5%, $p < 0.0001$). Hins vegar skal taka þessum niðurstöðum með varúð þar sem rannsóknin á áhrifum mítótnans var ekki aðal endapunktur rannsóknarinnar.

Til viðbótar leiðir mítótn til þess að nýrnaheftur verða fyrir starfsbilun sem leiðir til þess að Cushing-heilkenni hverfa hjá sjúklingum með seytandi nýrnaheftukrabbamein sem kallar á hormónauppbótarmeðferð.

Börn

Klínískar upplýsingar koma aðallega úr framsýnni rannsókn ($n = 24$ sjúklingar) á börnum og

unglingum sem voru við greiningu á aldrinum 5 mánaða til 16 ára (meðalaldur 4 ár) og með óskurðtækt æxli á upphafsstað, endurkomið æxli eða meinvörp ; flest barnanna (75%) voru með innkirtlaeinkenni. Mítótan var gefið eitt og sér eða með krabbameinslyfjameðferð af ýmsum gerðum. Allt í allt, var sjúkdómslaust tímabil 7 mánuðir (2 til 16 mánuðir). Endurkoma æxlis átti sér stað hjá 40% barnanna; 5 ára lífslíkur voru um 49%.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í rannsókn sem gerð var á 8 sjúklingum með krabbamein í nýrnahettum, sem meðhöndlaðir voru með 2 til 3 g á dag af mítótani, fannst mjög marktækt samhengi á milli plasmabéttni mítótans og heildarskammts mítótans. Markbéttni (14 mg/l) var náð í öllum sjúklingum innan 3 til 5 mánaða og heildarskammtur mítótans var á milli 283 og 387 g (meðalgildi 363 g). 20 mg/l þröskuldi var náð með um það bil 500 g af uppsöfnuðu magni mítótans. Í annarri rannsókn fengu 3 sjúklingar með krabbamein í nýrnahettum Lysodren, samkvæmt nákvæmri rannsóknaráætlun sem leyfði hraða inngjöf stórs skammts ef lyfið þoldist vel: 3 g (sem 3 inntökur) á degi 1, 4,5 g á degi 2, 6 g á degi 3, 7,5 g á degi 4, og 9 g á degi 5. Þessari skammtastærð Lysodren var haldið eða hún minnkuð, með tilliti til hliðarverkana og plasmabéttni mítótans. Jákvað fylgni var milli aukinnar skammtastærðar Lysodren og plasmabéttni mítótans. Hjá tveimur 3 sjúklinganna, reis blóðvökvastuðull yfir 14 mg/l á innan við 15 dögum og í einum þeirra reis blóðvökvastuðullinn yfir 20 mg/l á um það bil 30 dögum. Þar að auki, í báðum rannsóknum, hjá nokkrum sjúklinganna, jókst béttni mítótans í blóðvökva áfram þrátt fyrir jafna eða minnkaða daglega skammta mítótans.

Dreifing

Krufningargögn um sjúklinga sýna að mítótan finnst í flestum vefjum líkamans, með fitu sem helsta geymslurými

Umbrot

Rannsóknir á umbrotum hjá mönnum hafa greint samsvarandi sýru, 1,1-(o,p'-díklóródífenýl) ediksýru (o,p'-DDA), sem helsta niðurbrotsefni, ásamt minna magni af 1,1-(o,p'-díklóródífenýl)-2,2 díklóretan (dichloroethene) (o,p'-DDE) hliðstæðu mítótans. Ekkert óbreytt mítótan hefur fundist í galli eða þvagi þar sem o,p'-DDA er ráðandi ásamt nokkrum af hýdroxýl-umbrotsefnum þess. Sjá kafla 4.5 varðandi innleiðslu sýtókróms P450.

Brotthvarf

Eftir lyfjagjöf um æð var 25% skammtsins losaður sem umbrotsefni innan 24 tíma. Eftir að mítótanmeðferð hefur verið hætt, losnar það úr geymslurými sínu í fitu, og leiðir af sér lokastigs helmingunartíma blóðvökva á frá 18 til 159 dögum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um almenn eituráhrif mítótans liggja ekki fyrir.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki farið fram með mítótan. Samt sem áður er vitað að díklóródífenýltríklóretan (DDT) og aðrar hliðstæður fjöklóraðs bífenýls hafa skaðleg áhrif á frjósemi, meðgöngu og þroska, og því mætti ætla að mítótan gæti haft svipaða eiginleika. Möguleikar á því hvort mítótan hefur skaðleg áhrif á erfðaeefni og hvort það er krabbameinsvaldandi, hafa ekki verið rannsakaðir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Macrogol 3350

Vatnslaus kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir opnun: 1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsætt ferkantað hvítt HDPE glas með skrúfuðu loki með 100 töflum.
Eitt glas í pakka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þetta lyf skal ekki handleikin af öðrum en sjúklingnum sjálfum og umsjónarmönnum hans/hennar og alls ekki af þunguðum konum. Umsjónarmenn skyldu nota einnota hanska þegar þeir handleika töflurnar.

Ónotuðu lyfi og úrgangi skal farga í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað um frumudrepandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/273/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. apríl 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. apríl 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Ítalía

eða

Centre Specialites Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi
63800 COURNON D'AUVERGNE
FRANKLAND

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA
MÍÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Lysodren 500 mg töflur
mítótan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mítótani.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Tafla.
Glas með 100 töflum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdrepanði.
Meðhöndlist aðeins af sjúklingum eða umönnunarfólki með hanska.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun: 1 ár

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ónotuðu lyfi og úrgangi skal farga í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/273/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lysodren (*Blindraletur á aðeins við um ytri umbúðir*)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lysodren 500 mg töflur mítótan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lysodren og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lysodren
3. Hvernig nota á Lysodren
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lysodren
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lysodren og við hverju það er notað

Lysodren er lyf gegn æxlum sem inniheldur virka efnið mítótan.

Lyfið er notað við einkennum langt genginna óskurðækra, meinvarps- eða afturhvarfs- illkynja æsla í nýrnaheftum.

2. Áður en byrjað er að nota Lysodren

Ekki má nota Lysodren

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mítótani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur Lysodren.
- ef þú ert í meðferð með lyfjum sem innihalda spironolacton (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Lysodren“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Lysodren er notað.

Þú skalt segja læknum frá því ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- ef þú ert með sköddun (alvarlegan áverka, hefur fengið lost), sýkingu eða átt við sjúkdóm að stríða á meðan þú tekur Lysodren. Segðu lækni þínum það án tafar; hann kann að ákveða að stöðva meðferðina tímabundið.
- ef þú ert með lifrарvandamál: Látið lækinn vita ef fram koma einhver af eftirtöldum einkennum um lifrарvandamál meðan á meðferð með Lysodren stendur: kláði, gul augu eða húð, dökkt þvag og verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðarhols. Læknirinn ætti að senda þig í blóðrannsókn til að athuga lifrарstarfsemina fyrir og meðan á meðferð með Lysodren stendur, eins og klínískar ábendingar segja til um. Læknirinn gæti ákveðið að gera hlé á meðferð með Lysodren.
- ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.
- ef þú notar eitthvert þeirra lyfja sem nefnd eru að neðan (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Lysodren“).

- ef þú finnur fyrir óþægindum frá fæðingarvegi svo sem blæðingu frá leggöngum, truflun á tíðablæðingum og/eða verk í grindarholi.

Lyfið skal ekki handleikið af öðrum en sjúklingnum sjálfum og umsjónarmönnum hans/hennar og alls ekki af þunguðum konum. Umsjónarfólk skal nota einnota hanska þegar það handleikur töflurnar.

Meðan á Lysodren meðferð stendur

Lysodren getur tímabundið dregið úr magni hormóna sem myndast í nýrnaheftunum (kortisól) en lækinn mun leiðrétta þetta með viðeigandi hormónameðferð (sterar).

Lysodren getur valdið því að blæðing vari lengur en venjulega. Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð eða til tannlæknis meðan þú notar Lysodren, mun heilbrigðisstarfsmaður taka blóðprufur til að kanna hættuna á langvarandi blæðingu.

Notkun annarra lyfja samhliða Lysodren

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ekki skal taka Lysodren samhliða lyfjum sem innihalda spironolacton, sem er oft notað sem þvagræsilyf við hjarta-, lifrar- eða nýrnasjúkdómum.

Lysodren getur haft truflandi áhrif á ýmis önnur lyf. Því skaltu upplýsa lækinn ef þú tekur lyf sem innihalda eitthvert af eftirfarandi virkum efnum:

- warfarin eða önnur blóðþynningarlyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðsega. Ef til vill þarf að breyta skömmtun blóðþynningarlyfsins.
- flogaveikilyf
- rifabutin eða rifampicin, sem notuð eru til meðferðar á berklum
- griseofulvin, sem notað er til meðferðar á sveppasýkingum
- jurtalyf sem innihalda Jóhannesarrunna (St. John's wort, *Hypericum perforatum*).
- sunitib, etópósíð til meðferðar við krabbameini
- mízazólám, notað sem róandi lyf

Notkun Lysodren með mat eða drykk

Lysodren skal helst að taka meðan á máltíð stendur með fituríkum mat svo sem mjólk, súkkulaði og olíu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Lysodren getur valdið fósturskaða. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal strax leita ráða hjá lækni svo hægt sé að ákveða hvort Lysodren meðferð skuli hætt eða henni haldið áfram.

Ef þú getur orðið barnshafandi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Lysodren stendur og jafnvel eftir að meðferð er hætt. Leitaðu ráða hjá lækni.

Vegna hættunnar á alvarlegum aukaverkunum hjá barninu, skaltu ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur Lysodren og jafnvel í einhvern tíma eftir að þú hættir að taka það. Leitaðu ráða hjá lækni.

Akstur og notkun véla

Lysodren hefur mikil áhrif á getu þína til aksturs og notkunar véla. Leitaðu ráða hjá lækni.

3. Hvernig nota á Lysodren

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita

upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtastærð og -áætlun

Við upphaf meðferðar er venjulegur skammtur 2 til 3 g (4 til 6 töflur) á dag. Læknirinn kann að hefja meðferð með stærri skammti, t.d. 4 til 6 g (8 til 12 töflur).

Til þess að finna kjörskammtastærðina fyrir þig mun læknirinn reglulega mæla magn Lysodren í blóði þínu. Læknirinn kann að ákveða að hætta meðferð með Lysodren tímabundið eða minnka skammtinn ef vissar aukaverkanir koma fram hjá þér.

Notkun handa börnum og unglingum

Upphaflegur dagsskammtur Lysodren er 1,5 til 3,5 g/m² líkamsyfirborðs (læknirinn reiknar þetta út samkvæmt þyngd og stærð barnsins). Mjög lítil reynsla er af sjúklingum í þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Þú skalt taka töflurnar með glasi af vatni meðan á fituríkum máltíðum stendur. Þú getur skipt daglegum heildarskammti í tvær til þrjár inntökur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Segðu læknum strax ef þú hefur fyrir slysi notað meira Lysodren en mælt var fyrir um eða barn hefur óvart gleypst lyfið.

Ef gleymist að taka Lysodren

Ef þú gleymir að taka skammt, taktu þá næsta skammt samkvæmt áætlun. Taktu ekki tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu læknum tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

- Skert starfsemi nýrna: þreyta, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, ringlun
- Blóðleysi: húðfólvi, vöðvapreyta, mæði, svimi sér í lagi þegar staðið er upp
- Lifrarskemmdir: gul húð og augu, kláði, ógleði, niðurgangur, þreyta, dökkleitt þvag
- Taugakvillar: truflanir sem hafa áhrif á hreyfingu og samhæfingu, óeðlileg skynjun svo sem náladofa, minnisleysi, einbeitingarferðleikar, talerfiðleikar, svimi

Þessi einkenni geta verið vísbendingar um fylgikvilla, sem gætu þarfnast tiltekinnar lyfjagjafar.

Aukaverkanir kunna að koma fyrir með tiltekinni tíðni, sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Mjög algengar aukaverkanir

- uppköst, ógleði, niðurgangur, magaverkur
- lystarleysi
- óeðlileg skynjun svo sem náladofi
- truflanir sem hafa áhrif á hreyfingu og samhæfingu, svimi, ringlun
- syfja, þreyta, þróttleysi í vöðvum (þreyta í vöðvum við áreynslu)
- bólga (þroti, hiti, sársauki) í slímhúð, útbrot
- blóðraskanir (lengri blæðingartími)
- aukning kólesteróls, triglýseríðs (fita) og lifrarensíma (í blóðprufum)
- fækkun hvítra blóðkorna

- ofstækkun brjósta hjá karlmönnum
- skert starfsemi nýrnahefna (getur valdið þreytu, kviðverkjum, ógleði, uppköstum, niðurgangi, ringlun)

Algengar aukaverkanir

- sundl, höfuðverkur
- truflanir í úttaugakerfi: skynttruflanir, vöðvamáttleysi og -rýrnun, minnkað sinaviðbragð og einkenni í æðastjórnkerfi t.d. hitakóf, sviti og svefntruflanir
- andleg skerðing (s.s. minnisleysi, einbeitingarerfiðleikar)
- hreyfibilun
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi, með einkennum líkum húðfölvu og þreytu), fækkun blóðflagna (getur valdið auknu mari og blæðingum)
- lifrabólga (sjálfnefni-) (kann að valda gulnun húðar og augna, dökkleitu þvagi)
- erfiðleikar við samhæfingu vöðva

Tíðni ekki þekkt

- hiti
- almennur verkur
- andlitsroði, hár eða lágur blóðþrýstingur, sundl/svimi þegar þú stendur skyndilega upp
- aukin munnvatnsmyndun
- augu: sjónskerðing, þokusýn, tvísýni, sjónröskun, glampar
- tækifærissýking
- lifrarskemmdir (sjálfnefni-) (kunna að valda gulnun húðar og augna, dökkleitu þvagi)
- minnkun þvagsýru í blóði
- blöðrubólga með blæðingu
- blóð í þvagi, prótín í þvagi
- jafnvægistruflanir
- breytingar á bragðskyni
- skert meltingarstarfsemi
- blöðrumyndun á eggjastokkum (með eða án einkenna eins og verk í grindarholi, blæðingu frá leggöngum, tíðatruflunum)
- lækkað magn androstenedíóns (forefni kynhormóns) í blóðrannsókn hjá konum
- lækkað magn testósteróns (kynhormón) í blóðrannsókn hjá konum
- aukið magn kynhormónabindandi glóbúlíns (prótein sem bindur kynhormón) í blóðrannsókn
- aukið magn barksterabindandi glóbúlíns í blóðprufum
- aukið magn þýroxínbindandi glóbúlíns í blóðprufum
- lækkað magn óbundins testósteróns (kynhormón) í blóðrannsókn hjá körlum
- kynkirtlavanseyting hjá körlum (með einkennum eins og kvenlæg karlbrjóstastækkun, minnkuð kynhvöt, ristuflanir, röskun á frjósemi)
- ofnæmisviðbrögð, kláði

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Hjá börnum og unglingum hafa komið upp skjaldkirtilsvandamál, taugasálfræðileg seinkun, vaxtarseinkun og eitt tilvik heilakvilla. Að auki hafa komið fram nokkur tilfelli um hormónabreytingar (svo sem ofþroskun brjósta hjá körlum og blæðingar frá leggöngum og/eða snemmkomin brjóst hjá konum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lysodren

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í upprunalegum umbúðum. Eftir opnun: 1 ár

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og glasi.

Ónotuðu lyfi og úrgangi skal farga samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað um frumudrepandi lyf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lysodren inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mítótan. Hver tafla inniheldur 500 mg af mítótani.
- Önnur innihaldsefni eru maísterkja, örkristallaður sellulósi (E 460), macrogol 3350 og vatnslaus kísilkvoða.

Lýsing á útliti Lysodren og pakkningastærðir

Lysodren-töflur eru hvítar, tvíkúptar og kringlóttar með deilistriki.

Lysodren er fáanlegt í plastglösum með 100 töflum.

Markaðsleyfishafi:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spánn

+ 34 93 446 60 00

Framleiðandi:

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Ítalía

eða

Centre Specialites Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 CURNON D'AUVERGNE

FRAKKLAND

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim..

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.