I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lysodren 500 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mitotano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos, abipus išgaubtos, apvalios tabletės su vagele.
Vienoje pusėje yra įrėžta per pusę tabletę dalijanti vagelė, o kitoje pusėje yra įspaustos raidės „BL“ virš „L1“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Progresuojančios (nerezekuojamos, metastazavusios ar recidyvavusios) antinksčių žievės karcinomos simptominis gydymas.

Lysodren poveikis nefunkcionuojančiai antinksčių žievės karcinomai nenustatytas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir tęsti pakankamai kvalifikuotas specialistas.

Dozavimas
Suaugusiesiems iš pradžių turi būti skiriama 2–3 g mitotano per parą ir dozė laipsniškai didinama (pvz., kas dvi savaites), kol mitotano kiekis plazmoje pasiekia terapinį langą (14–20 mg/l).

Jei reikia labai greitai valdyti Cushing’o sindromo simptomus, pradinė dozė gali būti 4–6 gramai per parą ir gali būti greičiau didinama kasdienė dozė (pvz., kartą per savaitę). Paprastai nerekomenduojama vartoti didesnę kaip 6 gramų per parą pradinę dozę.

Dozės nustatymas, stebėjimas ir nutraukimas
Dozės nustatymo tikslas yra pasiekti terapinį langą (mitotano kiekį plazmoje 14–20 mg/l). Tai užtikrina optimalų Lysodren panaudojimą priimtinose saugumo ribose. Yra kai kurių duomenų, kad pasiekus mitotano koncentraciją plazmoje virš 14 mg/l, gali padidėti gydymo veiksmingumas (žr. 5.1 skyrių). Esant didesnei nei 20 mg/l mitotano koncentracijai plazmoje gali pasireikšti sunkus nepageidaujamas poveikis, įskaitant neurologinį toksiškumą o gydymo veiksmingumas nebedidėja. Todėl ši riba neturi būti viršyta. Reikia stebėti mitotano koncentraciją kraujo plazmoje ir taip nustatyti tinkamą Lysodren dozę bei išvengti toksinių vaistinio preparato dozių. Dėl išsamesnės informacijos apie mėginių tyrimą kreipkitės į registruotoją arba jo vietinį atstovą (žr. 7 skyrių).

Dozė turi būti nustatoma individualiai, pagal mitotano koncentracijos plazmoje stebėjimo rezultatus ir klinikinį toleruojamumą, kol mitotano kiekis plazmoje pasiekia terapinį langą (14–20 mg/l). Reikiama koncentracija plazmoje dažniausiai pasiekiama per 3–5 mėnesius.

Po kiekvieno dozės koregavimo rekomenduojama atlikti mitotano kiekio plazmoje tyrimus. Tyrimus reiktų atlikinėti dažnais intervalais (pvz., kas dvi savaites), kol pasiekiama optimali palaikomoji dozė. Jei skiriama didelė pradinė dozė, reikia stebėti dažniau (pvz., kas savaitę). Koreguojant dozę reiktų prisiminti, kad šie pakeitimai nesukelia greitų mitotano koncentracijos plazmoje pokyčių (žr. 4.4 skyrių). Pasiekus palaikomąją dozę, būtina reguliariai (pvz. kartą per mėnesį) stebėti mitotano koncentraciją plazmoje, nes šis vaistinis preparatas linkęs kauptis audiniuose.

Nutraukus ir vėl atnaujinus gydymą, būtina reguliariai (kas du mėnesius) stebėti mitotano koncentraciją plazmoje. Gydymą galima vėl pradėti, kai mitotano koncentracija plazmoje pasidaro 14–20 mg/l. Net ir nutraukus gydymą, kelias savaites serume gali išlikti reikšmingas vaistinio preparato kiekis. Taip yra dėl prailginto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodo.

Išryškėjus sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms, tokioms kaip neurotoksiškumas, gydymą mitotanu reikia laikinai nutraukti. Jeigu toksinis poveikis nežymus, dozė turi būti sumažinta iki maksimaliai toleruotinos.

Gydymą Lysodren reikia tęsti tol, kol pasireikš klinikinis pagerėjimas. Jeigu taikant optimalias dozes po 3 gydymo mėnesių klinikinio pagerėjimo nepastebima, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija
Vartojimo vaikams patirties yra nedaug.

Mitotano dozavimas vaikams nėra gerai apibrėžtas, bet yra ekvivalentiškas suaugusiems, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą.
Vaikams ir paaugliams gydymas turi būti pradėtas nuo 1,5 iki 3,5 g/m^2 parai, didinant iki siekiamos 4 g/m^2 paros dozės. Mitotano koncentracija plazmoje turi būti stebima taip, kaip suaugusiems, ypatingą dėmesį kreipiant koncentracijai plazmoje pasiekus 10 mg/l, nes ji gali staiga padidėti. Po 2 ar 3 mėnesių dozę galima sumažinti, atsižvelgiant į mitotano koncentraciją plazmoje arba pasireiškus stipriam toksiniam poveikiui.

Kepenų pažeidimas
Kadangi nėra patirties gydant mitotanu pacientus su sutrikusia kepenų veikla, todėl nepakanka duomenų pateikti dozavimo rekomendacijų šiai grupei. Mitotano apykaita vyksta kepenyse, todėl tikėtina, kad esant kepenų funkcijos sutrikimui jo kiekis plazmoje padidės. Mitotano naudojimas, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nerekomenduojamas. Esant lengvam ir vidutiniam kepenų funkcijos sutrikimui, preparatą reikia vartoti atsargiai ir reikia stebėti kepenų funkciją. Tokiu atveju ypač rekomenduojama stebėti mitotano kiekį plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų pažeidimas
Kadangi nėra patirties vartojant mitotaną žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, todėl rekomenduojamos šio preparato dozės nenustatytos. Mitotano naudojimas, esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, nerekomenduojamas, o esant lengvam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui, preparatą reikia vartoti atsargiai. Tokiu atveju ypač rekomenduojama stebėti mitotano kiekį plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)
Nėra patirties vartojant Mitotaną senyviems pacientams, todėl rekomenduojamos šio vaistinio preparato dozės nenustatytos. Vaistinis preparatas turi būti vartojamas atsargiai. Ypač rekomenduojama dažnai stebėti mitotano kiekį šių pacientų plazmoje.

Vartojimo metodas
Paros dozė gali būti dalijama į dvi arba tris dalis, priklausomai nuo to, kaip patogiau pacientui.

Lysodren geriausia vartoti valgant riebų maistą, užsigeriant stikline vandens (žr. 4.5 skyrių). Pacientams reikia paaiškinti, kad nevartotų tablečių su sugedimo požymiais. Vaistinius preparatus dalijantys asmenys turi mūvėti vienkartines pirštines.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Vaistinio preparato negalima vartoti kartu su spironolaktonu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradedant gydymą: Prieš pradedant gydyti mitotanu, reikia chirurginiu būdu pašalinti kiek įmanoma daugiau stambių metastazių tam, kad išvengti galimo jų infarkto ir kraujavimo, kuris gali įvykti dėl greito citotoksinio mitotano poveikio.

Antinksčių nepakankamumo rizika: Visiems pacientams su nefunkcionuojančiais navikais ir 75 proc. pacientų su funkcionuojančiais navikais pasireiškia antinksčių nepakankamumo požymiai. Todėl tokiems pacientams gali prireikti steroidų papildymo terapijos. Mitotanas didina steroidus prijungiančių baltymų koncentraciją plazmoje, todėl norint optimaliai dozuoti pakeičiamajam gydymui vartojamus steroidus, reikia nustatyti laisvo kortizolio ir kortikotropino (ACTH) kiekį (žr. 4.8 skyrių). Dažniau pasitaiko gliukokortikoidų nepakankamumas, tačiau gali būti ir mineralokortikoidų nepakankamumas, todėl gali tekti atitinkamai keisti steroidus.

Šokas, sunki trauma ar infekcija: Staiga išsivysčius šokui, įvykus sunkiai traumai, ar prasidėjus infekcijai, gydymas mitotanu turi būti tuoj pat laikinai nutrauktas, kadangi jis slopina antinksčių veiklą. Tokiu atveju turi būti skiriami egzogeniniai steroidai, kadangi antinksčiai, dėl nuslopintos jų veiklos, negali staiga pradėti gaminti steroidų. Dėl padidėjusios adrenokortikalinio nepakankamumo rizikos, pacientas turi būti informuotas, jog traumos, infekcijos ar bet kokios kitos lydimosios ligos atveju jis turi nedelsiant kreiptis į terapeutą. Pacientai turi nešiotis su savimi Lysodren paciento kortelę (žr. pakuotės lapelį), informuojančią, kad jie yra linkę į antinksčių funkcijos nepakankamumą tam, kad kritiškos padėties atveju galima būtų imtis adekvačių prevencinių priemonių.

Mitotano kiekio plazmoje stebėjimas: Mitotano kiekį plazmoje reikia stebėti tam, kad būtų galima nustatyti mitotano dozę, ypač skiriant didesnes pradines dozes. Gali reikėti koreguoti dozę, kad būtų pasiektas tinkamas gydymo lygis (14–20 mg/ml langas) ir būtų išvengta specifinių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 skyrių). Dėl išsamesnės informacijos apie mėginių tyrimą kreipkitės į registruotoją arba jo vietinį atstovą (žr. 7 skyrių).

Kepenų arba inkstų pažeidimas: Nėra pakankamai duomenų, kuriais remiantis galima būtų pritarti mitotano skyrimui pacientams su sutrikusia kepenų arba inkstų veikla. Esant lengvam ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų pažeidimui, mitotaną reikia vartoti atsargiai ir ypač rekomenduojama sekti mitotano kiekį plazmoje (žr. 4.2 skyrių).

Hepatotoksiškumas buvo stebėtas pacientams, gydytiems mitotanu. Buvo nustatyta kepenų pažeidimo (hepatoceliulinių, cholestatinių ir mišrių) ir autoimuninio hepatito atvejų. Periodiškai turi būti atliekami kepenų funkcijos testai (alanino transaminazės aktyvumas [ALT], aspartato transaminazės aktyvumas [AST], bilirubino koncentracija ir šarminės fosfatazės aktyvumas [ŠF]), ypač pirmaisiais gydymo mėnesiais arba kai reikia padidinti dozę. Jei AST ir (arba) ALT aktyvumas padidėja > 5 VNR arba ŠF aktyvumas ar bilirubino koncentracija > 2 VNR, kyla kepenų pažeidimo ir (arba) nepakankamumo rizika. Tokiu atveju gydymą Lysodren reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į įvykio sunkumą bei paciento klinikinę būklę.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai: Nepriklausomai nuo Lysodren dozės, trigliceridai turi būti reguliariai stebimi, ypač pacientams, kuriems yra dislipidemija arba kuriems gresia dislipidemija (pvz., metabolinis sindromas, piktnaudžiavimas alkoholiu, gausi riebalų dieta...). Esant sunkiai hipertrigliceridemijai, gali būti svarstomas trigliceridų kiekį mažinantis gydymas ir Lysodren vartojimo nutraukimas, nes tai yra potenciali ūminio pankreatito priežastis.

Mitotano kaupimasis audiniuose: Riebalinis audinys yra kaip mitotano rezervuaras, todėl prailgėja mitotano pusinės eliminacijos periodas ir vaistinis preparatas gali kauptis. To pasekoje mitotano kiekis plazmoje gali didėti, nors ir vartojama pastovi vaistinio preparato dozė. Todėl trumpam nutraukus ir vėl atnaujinus gydymą, būtina sekti mitotano kiekį plazmoje (pvz. du kartus per mėnesį), nes mitotano išsiskyrimas gali užsitęsti. Ypač atidžiai stebėti mitotano kiekį plazmoje rekomenduojama gydant antsvorį turinčius pacientus, ir pacientus, kurie neseniai numetė svorio.

Centrinės nervų sistemos veiklos sutrikimai: Ilgai trunkantis didelių mitotano dozių vartojimas gali sukelti grįžtamą smegenų pažeidimą ir pakenkti jų funkcijai. Paciento elgesį ir neurologinę būklę reikia vertinti reguliariai, ypač, jei mitotano kiekis plazmoje siekia 20 mg/l (žr. 4.8 skyrių).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: Gydymas mitotanu gali paveikti visas kraujo ląsteles. Gydant mitotanu dažnai buvo nustatyta leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija ir trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Gydant mitotanu turi būti stebimas raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius.

Kraujavimo laikas*:* Pastebėta, kad pacientams, gydytiems mitotanu, prailgėja kraujavimo laikas Kai kurių pacientų in vitro kraujavimo laikas gali būti normalus, bet su patologine adenozino difosfato (ADP) sukelta trombocitų agregacija. Į tai reikia atsižvelgti svarstant galimybę atlikti operaciją (žr. 4.8 skyrių).

Varfarino ir kumarino tipo antikoaguliantai: Jei mitotanas skiriamas pacientams, vartojantiems kumarino tipo antikoaguliantus, pacientai turi būti nuodugniai stebimi, kad prireikus būtų galima pakeisti antikoaguliantų dozavimą (žr. 4.5 skyrių).

Medžiagos, metabolizuojamos per citochromo P450 sistemą ir ypač citochromą 3 A4*:* Mitotanas yra kepenų fermentų induktorius ir jis turi būti vartojamas atsargiai, jei tuo pat metu vartojami kiti preparatai, įtakojami kepenų metabolizmo (žr. 4.5 skyrių).

Priešmenopauzinio amžiaus moterys*:* Šioje populiacijoje dažniau stebimos nepiktybinės kiaušidžių makrocistos, dažnai abipusės ir daugybinės. Kiaušidžių makrocistos gali būti simptominės (pvz., dubens skausmas ar diskomfortas, kraujavimas iš makšties ar menstruacijų sutrikimai) arba besimptomės. Pranešama apie pavienius cistų komplikacijų (kiaušidės apsisukimo ir hemoraginio cistos plyšimo) atvejus. Nutraukus mitotaną, nustatytas pagerėjimas. Moteris reikia paraginti, pasireiškus ginekologiniams simptomams, pvz., kraujavimui ir (arba) dubens organų skausmui, kreiptis medicininės pagalbos. Prieš menopauzę mitotanu gydomoms moterims rekomenduojama periodiškai stebėti kiaušides ultragarsu.

Vaikų populiacija: Gydant mitotanu vaikus ir paauglius, gali pasireikšti neurofiziologinė retardacija. Tokiais atvejais reikia ištirti skydliaukės funkciją, tam, kad nustatyti galimą skydliaukės pakenkimą, atsiradusį dėl gydymo Mitotanu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Spironolaktonas: Mitotano negalima skirti kartu su Spironolaktonu, nes šis vaistinis preparatas gali blokuoti Mitotano veikimą (žr. 4.3 skyrių).

Varfarino ir kumarino tipo antikoaguliantai: Pastebėta, kad mitotanas, indukuodamas kepenų mikrosominius fermentus, paspartina varfarino metabolizmą. Taip atsiranda didesnės varfarino dozės poreikis. Todėl jei mitotanas skiriamas kumarino tipo antikoagulianų vartojantiems pacientams, jie turi būti nuodugniai stebimi, tam, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti antikoaguliantų dozę.

Medžiagos, metabolizuojamos per citochromo P450 sistemą: Mitotanas pasirodė turintis indukcinį poveikį citochromo P450 sistemos fermentams. Todėl medžiagų, kurių metabolizmas vyksta per citochromo P450 sistemą, koncentracija plazmoje gali kisti. Stokojant informacijos apie specifinius P450 izofermentus, reikia imtis atsargumo priemonių, kai drauge paskiriamos aktyvios medžiagos, kurių metabolizmas vyksta tokiu pačiu keliu. Tarp jų paminėtinos: prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, rifabutinas, rifampicinas, grizeofulvinas, *Hypericum perforatum.* Konkrečiai, buvo nustatyta, kad mitotanas turi indukcinį poveikį citochromui 3A4. Todėl gali būti pakeista per citochromą 3A4 metabolizuojamų medžiagų koncentracija plazmoje. Reikia atsargiai kartu skirti šiuo būdu metabolizuojamas veikliąsias medžiagas, tokias kaip sunitinibą, etopozidą ir midazolamą, ir vartojant kartu su mitotanu, dozę reikia atitinkamai koreguoti. Tikėtina, kad fermentų indukcija išliks ir nutraukus gydymą mitotanu.

Centrinę nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai*:* didelė mitotano koncentracija gali sukelti pašalinį poveikį centrinei nervų sistemai (žr. 4.8 skyrių). Nors ir nėra specialios informacijos apie farmakodinaminę sąveiką centrinėje nervų sistemoje, tačiau tai reikia prisiminti, jei kartu skiriami vaistiniai preparatai, pasižymintis slopinančiu poveikiu centrinei nervų sistemai.

Riebus maistas: Skirtingas pagalbines medžiagas turinčių mitotano preparatų vartojimo duomenys rodo, kad mitotano vartojimas valgant riebų maistą gerina jo absorbciją.

Hormonus surišantis baltymas*:* Paaiškėjo, kad mitotanas padidina hormonus surišančių baltymų kiekį plazmoje (pvz., lytinius hormonus prijungiančio globulino (angl., *sex hormone-binding globulin (SHBG*) ir kortikosteroidus prijungiančio globulino (angl., *corticosteroid-binding globulin CBG*)). Tai gali sukelti ginekomastiją ir į tai reikia atsižvelgti, vertinant hormonų nustatymo duomenis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Ištyrus nedidelį skaičių mitotaną vartojusių nėščių moterų, buvo nustatyta vaisiaus antinksčių funkcijos sutrikimų. Mitotano aptikta vaisiaus virkštelės kraujyje. Nėščios moterys turi būti informuotos apie galimą riziką vaisiui. Mitotano įtaka gyvūnų reprodukcijai nebuvo tirta. Tiriant panašių medžiagų įtaką gyvūnų reprodukcijai, buvo nustatytas toksinis jų poveikis. (žr. 5.3 skyrių). Lysodren nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos.

Vaisingos moterys
Gydant mitotanu vaisingas moteris, gydymo metu ir baigus gydymą, kol tebėra išmatuojama mitotano koncentracija plazmoje joms turi būti skirtos efektyvios kontracepcijos priemonės, o tai gali užtrukti keletą mėnesių. Reikia atsižvelgti į prailgintą mitotano išsiskyrimą iš organizmo baigus gydymą Lysodren (žr. 5.2 skyrių).

Žindymas
Kadangi mitotanas pasižymi lipofilinėmis savybėmis, jis turėtų būti išskiriamas į moters pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui žindymas yra kontraindikuotinas vartojant mitotano (žr. 4.3 skyrių) ir baigus gydymą, kol tebėra išmatuojama mitotano koncentracija plazmoje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lysodren stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Ambulatoriškai gydomus

pacientus reikia įspėti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenys pagrįsti literatūroje pateikiamais duomenimis (daugiausia retrospektyvinių tyrimų rezultatais). Daugiau nei 80 proc. pacientų, gydytų mitotanu, pasireiškė bent vieno tipo nepageidaujamas poveikis. Toliau išvardyti nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Reakcijų dažnis apibrėžiamas pagal šią sistemą: labai dažnos (≥1/10), dažnos (nuo ≥1/100 iki 1/10), nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki 1/100), retos (nuo ≥1/10 000 iki 1/1 000), labai retos 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas sunkumo mažėjimo eilės tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų poveikių dažnis

Organų sistemos	**Nepageidaujamos reakcijos** **Labai dažnos**	**Dažnos**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos			Oportunistinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Prailgėjęs kraujavimo laikas	Anemija Trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjusio jautrumo reakcijos
Endokrininiai sutrikimai	Antinksčių nepakankamumas		Skydliaukės sutrikimas Hipogonadizmas (vyrams)
Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas Hipercholesterolemija Hipertrigliceridemija		
Psichikos sutrikimai	Sumišimo būsena		
Nervų sistemos sutrikimai	Ataksija Parestezija Svaigimas (*vertigo*) Mieguistumas	Protinis sutrikimas Polineuropatija Judėjimo sutrikimas Svaigulys Galvos skausmas	Pusiausvyros sutrikimai
Akių sutrikimai			Makulopatija Toksiškumas tinklainei Diplopija Lęšio neskaidrumas Regėjimo pablogėjimas Neryškus matymas
Kraujagyslių sutrikimai			Arterinė hipertenzija Ortostatinė hipotenzija Paraudimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Gleivinės uždegimasVėmimas Viduriavimas Pykinimas Diskomfortas epigastriumo srityje		Seilių sekrecijos padidėjimas Dizgeuzija Dispepsija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Autoimuninis hepatitas	Kepenų pažeidimas (hepatocitų / cholestazinis / mišrus)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos išbėrimas		Niežėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hemoraginis cistitas Hematurija Proteinurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Ginekomastija		Kiaušidžių makrocistos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija		Karščiavimas Išplitęs (generalizuotas) skausmas
Tyrimai	Padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje Padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje		Šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas Sumažėjusi androstendiono koncentracija kraujyje (moterims) Sumažėjusi testosterono koncentracija kraujyje (moterims) Padidėjęs lytinius hormonus surišantis globulinas Sumažėjusi laisvo testosterono koncentracija kraujyje (vyrams) Padidėjusi kortikosteroidus surišančio globulino koncentracija Padidėjusi tiroksiną surišančio globulino koncentracija

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Dažniausiai pasitaiko virškinimo trakto veiklos sutrikimai (nuo 10 iki 100 proc. pacientų), kurie, sumažinus vaistinio preparato dozę, yra grįžtami. Pasireiškus kai kuriems reiškiniams, kaip, pavyzdžiui, anoreksijai, galima įtarti beprasidedantį centrinės nervų sistemos pažeidimą.

Pašalinis poveikis centrinei nervų sistemai pasireiškia maždaug 40 proc. pacientų. Literatūroje aprašomi tokie nepageidaujami reiškiniai kaip atminties sutrikimas, agresyvumas, centrinis vestibularinis sindromas, disartrija, Parkinsono sindromas. Sunkus pašalinis poveikis atsiranda dėl Mitotano kumuliacijos ir paprastai pasireiškia, kai jo lygis plazmoje siekia 20 mg/l ir daugiau. Dėl didelių mitotano dozių bei užsitęsusio jo vartojimo galimas smegenų veiklos pakenkimas. Pašalinis poveikis nervų sistemai yra grįžtamas, kai mitotano vartojimas nutraukiamas ir jo kiekis plazmoje sumažėja (žr. 4.4 skyrių).

Nuo 5 iki 25 proc. pacientų buvo pastebėti odos bėrimai, kurie, kaip manoma, nuo preparato dozių nepriklauso.

Leukopenija pasireiškia nuo 8 iki 12 proc. pacientų. 90 proc. prailgėja kraujavimo laikas. Nors pastarosios reakcijos tikslus mechanizmas bei ryšys su mitotanu, ar drauge esančiais susirgimais, yra

nežinomas, tačiau į tai reikia atsižvelgti, jei numatomas chirurginis gydymas.

Dažniausiai padidėja kepenų fermentų, tokių kaip gama-GT, aminotransferazė, šarminė fosfatazė, aktyvumas. Kepenų fermentų aktyvumas paprastai normalizuojasi, kai mitotano dozė sumažinama arba laikinai nutraukiama ar nutraukiama visam laikui. Tačiau autoimuninis hepatitas pastebimas 7 proc. atvejų, tačiau jo atsiradimo mechanizmas nežinomas. Labai retais atvejais pastebėta sunkių kepenų pažeidimo atvejų (ūminis kepenų nepakankamumas ir hepatinė encefalopatija).

Hipogonadizmas: Aprašytas vyrų hipogonadizmas (su tokiais simptomais kaip ginekomastija, sumažėjęs libido, erekcijos disfunkcija, vaisingumo sutrikimai).

Priešmenopauzinio amžiaus moterys
Aprašyta nepiktybinių kiaušidžių makrocistų (su tokiais simptomais kaip skausmas pilvo apačioje, kraujavimas iš makšties, menstruacijų sutrikimai arba besimptomė) atvejų.

Vaikų populiacija
Gydant mitotanu gali pasireikšti neurofiziologinė retardacija. Tokiu atveju reikia ištirti skydliaukės funkciją, tam, kad nustatyti galimą jos pažeidimą, atsiradusį dėl gydymo šiuo preparatu.
Taip pat gali pasireikšti hipotirozė, sulėtėti augimas. Praėjus penkiems mėnesiams nuo gydymo pradžios buvo nustatytas vienas encefalopatijos atvejis; buvo manoma, kad šis atvejis yra susijęs su padidėjusiu iki 34,5 mg/l mitotano kiekiu plazmoje. Praėjus šešiems mėnesiams mitotano kiekis plazmoje buvo neaptinkamas ir pacientas kliniškai pasveiko. Buvo pastebėtas į estrogenus panašus poveikis (pvz., ginekomastija vyrams ir krūtų vystymasis ir (arba) kraujavimas iš makšties pacientėms).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Mitotano perdozavimas gali sukelti centrinės nervų sistemos pažeidimą, ypač, jeigu jo kiekis plazmoje viršija 20 mg/l. Mitotano perdozavimui antidotas nerastas. Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti Lysodren vartojimą. Pacientas turi būti nuodugniai stebimas. Pakitimai yra grįžtami, tačiau turint omenyje ilgą mitotano skilimo pusperiodį bei jo lipofiliškumą, tai gali užtrukti keletą savaičių. Pasireiškus kitokiam nepageidaujamam poveikiui, skiriamas simptominis gydymas. Dėl mitotano lipofiliškumo jo pašalinimas dializės būdu gali būti neefektyvus.

Pacientams, kuriems gresia vaistinio preparato perdozavimas (pvz., jei yra inkstų ar kepenų pažeidimas, nutukusiems, pastaruoju metu numetusiems svorį), rekomenduojama dažniau tirti mitotano kiekį plazmoje (pvz., kas dvi savaites).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - priešnavikiniai vaistiniai preparatai. ATC kodas - L01XX23

Veiklos mechanizmas
Mitotanas yra aktyvi medžiaga, citotoksiškai veikianti antinksčių žievę. Jis matomai sukelia antinksčių slopinimą, tačiau nesuardo ląstelių. Biocheminis veikimo mechanizmas yra nežinomas. Remiantis esamais duomenimis, manoma, jog mitotanas tiesiogiai slopina antinksčių žievę ir keičia periferinį steroidų metabolizmą. Žmogui vartojant mitotaną, keičiasi kortizolio periferinė apykaita, ko

pasėkoje sumažėja išmatuojamų 17-hidroksikortikosteroidų kiekis, net jei kortikosteroidų kiekis plazmoje nesumažėja. Mitotanas sukelia padidėjusią 6-beta-hidroksicholesterolio sintezę.

Klinikinis veiksmingumas
Mitotano veikimas nebuvo tirtas išsamioje klinikinėje plėtros programoje. Turima klinikinė informacija sukaupta remiantis pacientų su nerezekuojama ar metastazine antinksčių karcinoma gydymo duomenimis. Kalbant apie bendrą išgyvenamumą, keturių studijų išvadose teigiama, kad gydymas mitotanu nepagerina išgyvenamumo rodiklių, tačiau kitos penkios studijos rodo išgyvenamumo padidėjimą. Trijose iš pastarųjų studijų teigiama, kad pagerėjimas nustatomas tik tiems pacientams, kuriems mitotano kiekis plazmoje viršija 14 mg/l.

Mitotano kiekis plazmoje ir galimas ryšys su jo veiksmingumu buvo ištirtas FIRM ACT tyrime – atsitiktinių imčių, prospektyviame, kontroliuojamame, atvirajame, daugiacentriame, lygiagrečių grupių tyrime, skirtame palyginti etopozido, doksorubicino ir cisplatinos su mitotanu (EDP/M) poveikį su streptozotocino su mitotanu (Sz/M), skiriamų kaip pirmos eilės gydymas, poveikiu 304 pacientams. Pagal pacientų, kurių mitotano kiekis pasiekė ≥ 14 mg/l mažiausiai kartą per 6 mėnesius, lyginant su pacientais, kurių mitotano kiekis buvo < 14 mg/l, analizę galima daryti prielaidą, kad pacientams, kurių mitotano kiekis plazmoje ≥ 14 mg/l, liga gali būti geriau kontroliuojama (62,9 % lyginant su 33,5 %; p< 0,0001). Tačiau šį rezultatą reikėtų vertinti atsargiai, nes mitotano poveikio vertinimas nebuvo pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis.

Be to, vartojant mitotaną pacientams su sekrecine antinksčių karcinoma, nyksta Kušingo sindromas, kadangi preparatas skatina antinksčių nepakankamumą. Dėl tos pačios priežasties atsiranda hormonų papildymo terapijos poreikis.

Vaikų populiacija
Klinikinė informacija pagrindinai buvo gauta atlikus perspektyvinį tyrimą (n=24 pacientai) tų vaikų ir paauglių nuo 5 mėn. iki 16 metų amžiaus (amžiaus vidurkis 4 metai), kuriems buvo diagnozuotas nerezekuojamas pirminis navikas ar jo recidyvas, arba metastazės. Daugumai iš šių vaikų (75 proc.) pasireiškė endokrininės kilmės simptomai. Mitotanas buvo skiriamas vienas arba drauge su kitomis chemoterapijos priemonėmis. Apibendrinant: ligos remisija truko 7 mėnesius (nuo 2 iki 16 mėnesių), 40 proc. vaikų navikas recidyvavo, išgyvenamumas 5 metams – 49 proc.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Tiriant aštuonis mitotanu gydomus antinksčių karcinoma sergančius pacientus, kai pastarasis buvo skiriamas nuo 2 iki 3 g per dieną, buvo nustatyta aiški koreliacija tarp mitotano koncentracijos plazmoje ir suminės mitotano dozės. Planuojama mitotano koncentracija plazmoje (14 mg/l) buvo pasiekta visiems pacientams per 3-5 mėnesius, kai suminė mitotano dozė svyravo tarp 283 ir 387 g (vidutiniškai 363 g). 20 mg/l slenkstis buvo pasiektas suvartojus maždaug 500 g kumuliacinį mitotano kiekį. Atliekant kitą tyrimą, 3 pacientai, gydyti dėl antinksčių karcinomos, pagal kruopščiai parengtą protokolą pradėjo vartoti Lysodren didelėmis dozėmis, atsižvelgiant į jo toleravimą: 3 g (per 3 kartus) - pirmą dieną, 4,5 g - antrą dieną, 6 g - trečią dieną, 7,5 g - ketvirtą dieną ir 9 g - penktą dieną. Ši mitotano dozė buvo skiriama toliau arba sumažinama, priklausomai nuo poveikio ar mitotano kiekio plazmoje. Buvo nustatyta aiški linijinė priklausomybė tarp kumuliacinės Lysodren dozės ir mitotano kiekio plazmoje. Dviems iš šių trijų pacientų, 14 mg/l mitotano kiekis plazmoje buvo pasiektas per 15 dienų, o vienam iš jų maždaug per 30 dienų mitotano kiekis plazmoje viršijo 20 mg/l. Be to, atliekant abi studijas pastebėta, kad kai kuriems pacientams mitotano kiekis plazmoje didėjo netgi skiriant kasdienines arba mažesnes jo dozes.

Pasiskirstymas
Atliekant autopsiją, mitotanas buvo rastas daugelyje kūno audinių, tačiau visų pirma – riebaliniuose audiniuose.

Biotransformacija
Žmogaus metabolizmo studijos parodė, kad 1,1-(o,p'-dichlordifenilo) acto rūgštis (*o,p'*-DDA) rūgštis yra pagrindinis cirkuliuojantis mitotano metabolitas kartu su mažesniais kiekiais mitotano 1,1-(o, p'-dichlordifenilo)-2,2 dischloreteno (*o,p'*-DDE) analogo. Nepakitęs mitotanas nebuvo rastas tulžyje ir šlapime, kur vyravo *o,p'*-DDA, kartu su keletu jo hidroksilintų metabolitų. Apie sąveiką su citochromu P450 žr. 4.5 skyrių.

Eliminacija
Skiriant mitotaną intraveniškai, 25 proc. jo pasišalina per 24 valandas metabolitų pavidalu. Tęsiant gydymą mitotanu, jis lėtai atsipalaiduoja iš riebalinio audinio ir jo pasišalinimo iš plazmos pusperiodis, kaip teigiama, svyruoja nuo 18 iki159 dienų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neklinikinių duomenų apie bendrą mitotano toksiškumą nėra daug.

Toksinis mitotano poveikis reprodukcinei funkcijai nebuvo tirtas. Tačiau žinoma, kad dichlordifeniltrichloretanas (DDT) ir kiti polichloriniai bifenilų analogai žalingai veikia vaisingumą, nėštumą ir vystymąsi. Tikėtina, kad mitotanas taip pat pasižymi tokiomis savybėmis.

Genotoksinis ir kancerogeninis mitotano poveikis nebuvo tiriami.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kukurūzų krakmolas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Makrogolis 3350
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Pakuotę atidarius – 1 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kvadratinės formos nepermatomas baltas DTPE buteliukas su srieginiu kakleliu, kuriame yra 100 tablečių.
Pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šį vaistinį preparatą gali liesti tik pacientai bei slaugantys asmenys, pastarieji turi mūvėti vienkartines pirštines. Nėščioms moterims draudžiama dirbti su šiuo vaistiniu preparatu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tavrkyti laikantis citotoksiniams vaistiniams preparatams taikomų vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/273/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. balandžio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. kovo 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

arba

Centre Specialites Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Duomenys nebūtini.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ
BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lysodren 500 mg tabletės
mitotanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mitotano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė.
100 tablečių buteliukas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis.
Šį vaistą gali liesti tik pacientai bei slaugantys asmenys, mūvintys vienkartines pirštines.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po atidarymo: 1 metai

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų..

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/273/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lysodren (informacihja Brailio raštu pateikiama tik ant išorinės pakuotės).

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lysodren 500 mg tabletės
mitotanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Su savimi visada nešiokitės šio lapelio pabaigoje pateikiamą Lysodren paciento kortelę.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Lysodren ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lysodren
3. Kaip vartoti Lysodren
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lysodren
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lysodren ir kam jis vartojamas

Lysodren yra antinavikinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos mitotano.

Šis vaistas vartojamas progresavusiųų neoperuotinų, metastazavusių („išsisėjusių“) ar recidyvuojančių antinksčių piktybinių auglių simptomų gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lysodren

Lysodren vartoti draudžiama:
- jeigu yra alergija mitotanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei maitinate krūtimi. Kol vartojate Lysodren, maitinti krūtimi negalima.
- Jei šiuo metu esate gydomi kitais vaistais, kurių sudėtyje yra spironolaktono (žr. „Kiti vaistai ir Lysodren“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lysodren.
- Jei vartodami Lysodren susižeidėte (patyrėte šoką ar rimtą traumą), susirgote infekcine ar kita liga. Nedelsdami pasakykite gydytojui, kuris gali laikinai nutraukti gydymą Lysodren.
- Jei sergate kepenų liga: pasakykite savo gydytojui, jeigu gydant Lysodren Jums pasireiškia kurie nors iš toliau nurodytų kepenų ligų požymių ir simptomų: niežulys, pageltusios akys ar oda, tamsus šlapimas ir skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešiniojoje skrandžio dalyje. Pagal klinikinius nurodymus Jūsų gydytojas turėtų paimti kraujo mėginius ir patikrinti kepenų funkciją prieš gydymą Lysodren ir gydymo metu. Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Lysodren.
- Jei sergate sunkia inkstų liga.
- Jei vartojate bet kokius toliau išvardytus vaistus (žr. „Kiti vaistai ir Lysodren“).

- Jeigu Jums pasireiškia tokios ginekologinės problemos kaip kraujavimas iš makšties, menstruacijų sutrikimai ir (arba) skausmas pilvo apačioje.

Šį vaistą gali liesti tik pacientas ir (arba) slaugantis asmuo. Griežtai draudžiama vaistą liesti nėščioms moterims. Liesdami tabletes, slaugantys asmenys turi mūvėti vienkartines pirštines.

Gydymo Lysodren metu
Lysodren gali laikinai sumažinti antinksčių gaminamų hormonų (kortizolio) koncentraciją, tačiau gydytojas tai koreguos, skiriant atitinkamus hormoninius vaistus (steroidus).

Lysodren gali sukelti kraujavimą, kuris trunka ilgiau nei įprastai. Jei gydymo Lysodren metu Jums reikės atlikti chirurginę operaciją ar odontologines procedūras, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar nėra ilgesnio kraujavimo rizikos.

Su savimi visada nešiokitės šio lapelio pabaigoje pateikiamą Lysodren paciento kortelę.

Kiti vaistai ir Lysodren
Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote bet kokių vaistų, įskaitant įsigytus be recepto.

Negalima vartoti Lysodren kartu su spironolaktonu (dažnai vartojamu šlapimą varančiu vaistu gydant širdies, kepenų arba inkstų ligas).

Lysodren gali turėti įtakos kai kurių vaistų vartojimui, todėl pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- varfarino ar kitų antikoagulantų (kraują „skystinančių“ medžiagų), vartojamų siekiant išvengti kraujo krešulių. Gali reikėti koreguoti antikoagulianto dozavimą,
- vaistų nuo epilepsijos,
- rifabutino arba rifampicino (vaistų nuo tuberkuliozės),
- grizeofulvino, vartojamo gydant grybelines infekcijas,
- žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės *(Hypericum perforatum),*
- sunitinibas, etopozidas: vėžiui gydyti,
- midazolamas, vartojamas kaip raminamasis vaistas.

Lysodren vartojimas su maistu ir gėrimais
Pageidautina Lysodren naudoti valgio metu, su riebiu maistu (pienu, šokoladu ar aliejumi).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Lysodren gali pakenkti vaisiui. Jeigu esate nėščia , manote, kad esate nėščia arba planuojate pastoti, kuo greičiau pasakykite apie tai gydytojui, kad žinotumėte, ar turite nutraukti arba tęsti Lysodren vartojimą.

Jei galite pastoti, gydymo Lysodren metu ir netgi gydymą nutraukus, būtina naudoti efektyvias kontraceptines priemones. Pasitarkite su gydytoju.

Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų Jūsų kūdikiui, Lysodren vartojimo metu ir net jį nutraukus, krūtimi maitinti negalima.. Pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Lysodren stipriai įtakoja Jūsų sugebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Lysodren

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas ir vartojimo grafikas
Suaugusiesiems skiriama įprastinė pradinė dozė yra 2–3 g (4–6 tabletės) parai.
Gydytojas gali pradėti gydymą nuo didesnių dozių, pvz. 4–6 g (8–12 tablečių).

Kad nustatytų jums tinkamiausią dozę, gydytojas reguliariai matuos Lysodren koncentraciją jūsų kraujyje. Gydytojas gali laikinai nutraukti Lysodren naudojimą arba sumažinti jo dozę, jei patiriate tam tikrą šalutinį poveikį.

Vartojimas vaikams ir paaugliams
Pradinė Lysodren paros dozė yra 1,5–3,5 g/m^2 kūno paviršiaus ploto (tai apskaičiuoja gydytojas pagal vaiko svorį ir dydį). Sukaupta labai mažai duomenų apie vaisto vartojimą šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas
Tabletes reiktų nuryti užgeriant stikline vandens, patartina valgio metu, su riebiu maistu. Visą paros dozę galima suvartoti per du ar tris kartus.

Ką daryti pavartojus per didelę Lysodren dozę?
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją jei per klaidą pavartojote per didelę Lysodren dozę arba jei šio vaistinio preparato netyčia nurijo vaikas.

Pamiršus pavartoti Lysodren
Per klaidą praleidus dozę, sekančią dozę vartokite įprasta tvarka. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus bet kokiam toliau aprašomam šalutiniam poveikiui, **nedelsdami pasakykite savo gydytojui**.
- Antinksčių nepakankamumas: nuovargis, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, minčių susipainiojimas.
- Anemija: odos blyškumas, raumenų greitas nuovargis, kvėpavimo ligos, galvos sukimasis, ypač atsistojant.
- Kepenų pažeidimas: odos ir akių pageltimas, niežėjimas, pykinimas, viduriavimas, nuovargis, tamsios spalvos šlapimas.
- Nervų sistemos sutrikimai: judėjimo ir koordinacijos sutrikimai, neįprasti pojūčiai (dilgčiojimas), pablogėjusi atmintis, pablogėjęs gebėjimas susikaupti, pasunkėjusi kalba, galvos svaigimas.

Šie simptomai gali reikšti komplikacijas, kurios turi būti gydomos tam tikrais vaistais.

Šalutinis poveikis gali būti apibūdinamas pasireiškimo dažnumu, apibrėžiamu taip:
- labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip1 iš 10 asmenų,
- dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų,
- dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Labai dažnas šalutinis poveikis
- Vėmimas, pykinimas (šleikštulys), viduriavimas, pilvo skausmas,
- apetito praradimas,
- neįprasti pojūčiai (dilgčiojimas),
- judėjimo ir koordinacijos sutrikimai, galvos svaigimas, sumišimo būsena,
- mieguistumas, nuovargis, raumenų silpnumas (raumenų nuovargis fizinės veiklos metu),
- gleivinės uždegimas (tinimas, kaitimas, skausmas). odos bėrimas,
- kraujo sutrikimai (pailgėjusi kraujavimo trukmė),
- padidėjusi cholesterolio, trigliceridų (riebalų) koncentracija ir kepenų fermentų aktyvumas (kraujo tyrimų rezultatai),
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius,
- padidėjusios vyrų krūtys,
- antinksčių funkcijos nepakankamumas (gali sukelti nuovargį, pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą, sumišimą).

Dažnas šalutinis poveikis
- Svaigulys, galvos skausmas,
- periferinės nervų sistemos sutrikimai: jutimo sutrikimai, raumenų silpnumas ir atrofija, sausgyslių refleksų silpnėjimas ir vazomotoriniai simptomai (karščio pylimas, prakaitavimas ir miego sutrikimai),
- psichikos sutrikimai (pablogėjusi atmintis, sunkumas susikaupti),
- judėjimo sutrikimai,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija, kurios simptomai odos balimas ir nuovargis), sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius (dėl to dažniau susidaro mėlynės ar kraujuojama),
- hepatitas (autoimuninis) (gali pagelsti oda ir akys, patamsėti šlapimas),
- raumenų koordinacijos sunkumai.

Dažnis nežinomas
- karščiavimas,
- išplitęs skausmas,
- veido ir kaklo odos paraudimas, aukštas arba žemas kraujospūdis, svaigulio ar galvos sukimosi pojūtis staigiai atsistojant,
- padidėjęs seilių išsiskyrimas,
- akių pažeidimai: regos pablogėjimas, regėjimas per miglą, dvejinimasis akyse, vaizdo iškraipymas, akinimas,
- oportunistinė infekcija,
- kepenų pažeidimas (gali pagelsti oda ir akys, patamsėti šlapimas),
- sumažėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje,
- šlapimo pūslės uždegimas ir kraujavimas,
- kraujas arba baltymai šlapime,
- pusiausvyros sutrikimas,
- skonio pojūčių iškraipymas,
- skrandžio veiklos sutrikimas,
- kiaušidžių makrocistos (su arba be tokiais simptomais kaip skausmas pilvo apačioje, kraujavimas iš makšties, menstruacijų sutrikimai),
- sumažėjęs androstenediono (lytinių hormonų pirmtako) kiekis moterų kraujyje,
- sumažėjęs testosterono (lytinio hormono) kiekis moterų kraujyje,
- padidėjęs lytinius hormonus surišančio globulino (baltymo, kuris suriša lytinius hormonus) kiekis kraujyje,
- padidėjusi kortikosteroidus surišančio globulino koncentracija kraujo tyrimuose,
- tiroksiną surišančio globulino koncentracijos padidėjimas kraujo tyrimuose
- sumažėjęs laisvojo testosterono (lytinio hormono) kiekis vyrų kraujyje.
- vyrų hipogonadizmas (su tokiais simptomais kaip krūtų padidėjimas, sumažėjęs libido, erekcijos disfunkcija, vaisingumo sutrikimai).

- alerginės reakcijos, niežėjimas

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams
Vaikams ir paaugliams pastebėti skydliaukės sutrikimai, neurofiziologinis ir augimo atsilikimas bei vienas encefalopatijos atvejis. Be to, buvo pastebėti kai kurie hormoninių pokyčių požymiai (pvz., per didelis krūtų išsivystymas vyrams ir kraujavimas iš makšties ir (arba) ankstyvas krūtų vystymasis moterims).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lysodren

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti gamintojo pakuotėje. Po atidarymo: 1 metai

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksiniams vaistams taikomų vietinių reikalavimų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lysodren sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra mitotanas. Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mitotano.
- Pagalbinės medžiagos yra kukurūzų krakmolas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), makrogolis 3350, bevandenis koloidinis silicio dioksidas.

Lysodren išvaizda ir kiekis pakuotėje
Lysodren yra balta, abipus išgaubta, apvali, tabletė su vagele.
Lysodren tiekiamas plastiko buteliukais po 100 tablečių.

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

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

Italija

arba

Centre Specialites Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

✂- - - -