

**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 priimtinoje saugumo ribose. Tikras neurotoksinis poveikis susijęs su didesne negu 20 mg/l vaistinio preparato koncentracija, todėl ši riba neturėtų būti pasiekta. 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, o gydymo veiksmingumas nebedidėja, todėl reikia stebėti mitotano kiekį 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 pasiekama per 3–5 mėnesius.

Po kiekvieno dozės koregavimo rekomenduojama atlikti mitotano kiekio plazmoje tyrimus. Tyrimus reiktų atlikinėti dažniais intervalais (pvz., kas dvi savaites), kol pasiekiami 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<sup>2</sup> parai, didinant iki siekiamos 4 g/m<sup>2</sup> 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).

### *Senyvo amžiaus žmonės (65 metų ir vyresni)*

Nėra patirties vartojant Mitotaną senyvo amžiaus žmonėms, todėl rekomenduojamos šio preparato dozės nenustatytos. 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 vienkartinės 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 išpėjimai 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).

*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 transaminazė [ALT], aspartato transaminazė [AST], bilirubino lygis), ypač pirmaisiais gydymo mėnesiais arba kai reikia padidinti dozę.

*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.

*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. Į tai reikia atsižvelgti, jei numatomas chirurginis gydymas (žr. 4.8 skyrių).

*Varfarino ir kumarino tipo antikoagulantai:* Jei mitotanas skiriamas pacientams, vartojantiems kumarino tipo antikoagulantus, pacientai turi būti nuodugnai stebimi, kad prireikus būtų galima pakeisti antikoagulantų 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).

*Pastoti galinčios moterys:* Gydant mitotanu pastoti galinčias moteris, jos turi naudoti efektyvias kontraceptines priemones (žr. 4.6 skyrių).

*Priešmenopauzinio amžiaus moterys:* Šioje populiacijoje nustatoma daugiau kiaušidžių makrocistų atvejų. 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.

*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**

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

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

*Centrinę nervų sistemą veikiančios vaistiniai preparatai:* didelė mitotano koncentracija gali sukelti pašalinį poveikį centrinei nervų sistemai (žr. 4.8 skyrių). Nors ir nėra specialios informacijos apie farmakodinaminę sąveiką centriniėje nervų sistemoje, tačiau tai reikia prisiminti, jei kartu skiriami vaistiniai preparatai, pasižymintys 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 hormonų 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 ginekolestiją 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 veiklos sutrikimų. Mitotano įtaka gyvūnų reprodukcijai nebuvo tirta. Tiriant panašių medžiagų įtaką gyvūnų reprodukcijai, buvo nustatytas toksinis jų poveikis. Lysodren gali būti skiriamas nėščioms moterims tik esant būtinybei, jei laukiama klinikinė nauda žymiai atsveria galimą vaisiaus pakenkimo riziką.

Gydant mitotanu galinčias pastoti moteris, gydymo metu ir baigus gydymą, kol tebėra išmatuojama mitotano koncentracija plazmoje joms turi būti skirtos efektyvios kontracepcijos priemonės. Reikia atsižvelgti į prailgintą mitotano išsiskyrimą iš organizmo baigus gydymą Lysodren.

##### Žindymas

Kadangi mitotanas pasižymi lipofilinėmis savybėmis, jis turėtų būti išskiriamas kartu su pienu. 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 ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  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, nustatytas pagal literatūroje pateikiamus duomenis

Organų sistemos	Nepageidaujamos reakcijos		
	Labai dažnos	Dažnos	Dažnis nežinomas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			Oportunistinė mikozė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Leukopenija Prailgėjęs kraujavimo laikas	Anemija Trombocitopenija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjusio jautrumo reakcijos
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	Antinksčių nepakankamumas		Skydliaukės sutrikimas Hipogonadizmas (vyrams)
<i>Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai</i>	Anoreksija Hipercholesterolemija Hipertrigliceridemija		
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Sumišimas		
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Ataksija Parestezija Svaigimas ( <i>vertigo</i> ) Mieguistumas	Protinis sutrikimas Polineuropatija Judėjimo sutrikimas Svaigulys Galvos skausmas	Pusiausvyros sutrikimai
<i>Akių sutrikimai</i>			Makulopatija Toksiškumas tinklainei Diplopija Lęšio neskaidrumas Regėjimo pablogėjimas Neryškus matymas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			Arterinė hipertenzija Ortostatinė hipotenzija Paraudimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Mukozitas Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Diskomfortas epigastriumo srityje		Seilių sekrecijos padidėjimas Dizgeuzija Dispepsija
<i>Kepenų, tulžies pūslės</i>		Autoimuninis hepatitas	Kepenų pažeidimas

<i>ir latakų sutrikimai</i>			(hepatocitų / cholestazinis / mišrus)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Odos išbėrimas		Niežėjimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Miastenija		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			Hemoraginis cistitas Hematurija Proteinurija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Ginekomastija		Kiaušidžių makrocistos
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Astenija		Karščiavimas Išplitęs (generalizuotas) skausmas
<i>Tyrimai</i>	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas Padidėjusi cholesterolio koncentracija plazmoje Padidėjusi trigliceridų koncentracija plazmoje		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)

#### *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, disartrijs, 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. Autoimuninis hepatitas pastebimas 7 proc. atvejų, tačiau jo atsiradimo mechanizmas nežinomas. Sumažinus mitotano dozes, kepenų fermentų koncentracija normalizuojasi. Nustatytas vienas cholestazinio hepatito atvejis. Todėl negalima užmiršti mitotano sukeliama kepenų pažeidimo pavojaus.

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) 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 šešiams 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. Pacientas turi būti nuodugnai 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, pastaruojų 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 – atsiktinių 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  $\geq 14$  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  $\geq 14$  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**

#### Absorbicija

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 kasdienes 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 dischloretano (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 iki 159 dienų.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Neklinikinių duomenų apie bendrą mitotano toksiškumą nėra daug.

Toksinis mitotano poveikis reprodukinei 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 krakmolos  
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 vienkartinės pirštines. Nėščioms moterims draudžiama dirbti su šiuo vaistiniu preparatu.

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

## **7. REGISTRUOTOJAS**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Prancūzija

## **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. balandžio 28 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://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 (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

**Latina Pharma 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 numatyname Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), 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 vienkartinės 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**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Prancūzija

**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 (informacija 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.

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Lysodren**

##### **Lysodren vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija mitotalui 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.

- 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 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 vienkartinės pirštines.

Gydymo Lysodren metu gydytojas gali skirti hormoninį gydymą (steroidus).

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.

### **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. Praneškite gydytojui apie jūsų esamą arba planuojamą nėštumą.

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

Gydymo Lysodren metu ir netgi po jo nemaitinkite krūtimi. 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

vaistininą.

### **Dozavimas ir vartojimo grafikas**

Suaugusiems 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<sup>2</sup> 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 kaip 1 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, minčių susipainiojimas,
- 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 veiklos nepakankamumas.

### **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 atsistoiant,
- padidėjęs seilių išsiskyrimas,
- akių pažeidimai: regos pablogėjimas, regėjimas per miglą, dvejinimasis akyse, vaizdo iškraipymas, akinimas,
- grybelinė 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 tokiais simptomais kaip skausmas pilvo apačioje, kraujavimas),
- 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,
- 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

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**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Prancūzija

#### **Gamintojas**

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

arba



**CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

76-78, avenue du Midi

63800 COURNON D'AUVERGNE

PRANCŪZIJA

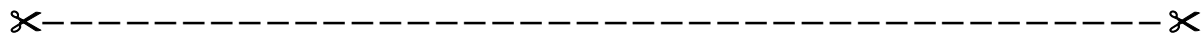
Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://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.



## LYSODREN PACIENTO KORTELĖ

<p>Aš esu gydomas Lysodren (mitotanu)</p> <p><b>Aš turiu polinkį į ūmų antinksčių nepakankamumą</b></p> <p>Man prireikus skubios pagalbos, reikia imtis atitinkamų atsargos priemonių</p>	<p>Mano gydytojo vardas, pavardė: ..... Telefonas:.....</p> <p>Norėdami gauti informacijos apie šį vaistą, prašome kreiptis į: <i>HRA Pharma Rare Diseases</i> <i>Tel: + 33 1 40 33 93 14</i> <i>Medinfo-rd@hra-pharma.com</i></p>
---	--