

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

Lysodren 500 mg tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mg mitotāna (*mitotane*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3 ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, abpusēji izliektas, apaļas tabletes ar dalījuma līniju.

Tās ir ar dalījuma līniju vienā pusē un ar iespaidumu "BL" virs "L1" otrā pusē.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Progresējošas (nerezecējamās, metastātiskās vai recidivējošās) virsnieru garozas karcinomas (VGK) simptomātiska ārstēšana.

Lysodren ietekme uz nefunkcionējošu virsnieru garozas karcinomu nav noteikta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāturpina speciālistam ar atbilstošu pieredzi.

Devas

Pieaugušajiem ārstēšana jāsāk ar 2 – 3 g mitotāna dienā, un deva pakāpeniski jāpalielina (piemēram, ik pēc divām nedēļām), līdz mitotāna līmenis plazmā sasniedz terapeitiskās darbības platumu 14 – 20 mg/l.

Ja nekavējoties jānodrošina Kušinga simptomu kontrole pacientiem, kuriem tie ir ļoti izteikti, var būt nepieciešama lielāka sākumdeva 4 – 6 g dienā, un dienas deva var būt jāpalielina ātrāk (piemēram, katru nedēļu). Par 6 g dienā lielāka sākumdeva parasti nav ieteicama.

Devas piemērošana, kontrole un zāļu lietošanas pārtraukšana

Devas piemērošanas mērķis ir sasniegt terapeitiskās darbības platumu (mitotāna līmenis plazmā 14 - 20 mg/l), kas nodrošina optimālo Lysodren lietošanu ar pieņemamu drošību. Neiroloģiska toksicitāte saistīta ar līmeni virs 20 mg/l, un tādēļ šo sliekšni nevajadzētu sasniegt. Ir pieejama informācija, kas liecina, ka mitotāna līmenis plazmā virs 14 mg/l var paaugstināt efektivitāti (skatīt 5.1 apakšpunktu). Par 20 mg/l lielāks mitotāna līmenis plazmā var būt saistīts ar smagām blakusparādībām un nesniedz papildu efektivitātes ieguvumu. Tādēļ jākontrolē mitotāna līmenis plazmā, lai piemērotu Lysodren devu un izvairītos no toksiska līmeņa sasniegšanas. Lai saņemtu papildu informāciju par paraugu analīzēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvniecību (skatīt 7. punktu).

Deva jāpiemēro individuāli, ņemot vērā mitotāna līmeni plazmā un klīnisko panesamību, līdz mitotāna līmenis plazmā sasniedz terapeitiskās darbības platumu 14 – 20 mg/l. Mērķa koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 3 – 5 mēnešu laikā.

Mitotāna līmenis plazmā jānosaka pēc katras devas piemērošanas reizes un ar biežiem starplaikiem (piemēram, ik pēc divām nedēļām), līdz sasniegta optimāla uzturošā deva. Kontrole jāveic biežāk (piemēram, katru nedēļu), ja lietota liela sākumdeva. Jāņem vērā, ka devas izmaiņas nerada tūlītējas mitotāna līmeņa izmaiņas plazmā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Turklāt, tā kā mitotāns uzkrājas audos, tā līmenis plazmā jākontrolē regulāri (piemēram, reizi mēnesī) arī tad, kad sasniegta uzturošā deva.

Regulārā mitotāna līmeņa kontrole plazmā (piemēram, ik pēc diviem mēnešiem) ir nepieciešama arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Terapiju var atsākt, kad mitotāna līmenis plazmā ir no 14 līdz 20 mg/l. Sakarā ar pagarināto izvades pusperiodu vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas var saglabāties ievērojama tā koncentrācija serumā.

Ja rodas būtiskas blakusparādības, piemēram, neirotoksicitāte, ārstēšana ar mitotānu var būt uz laiku jāpārtrauc. Viegla toksicitātes gadījumā deva jāsamazina, līdz tiek sasniegta maksimālā panesamā deva.

Ārstēšana ar Lysodren jāturpina, kamēr ir vērojams klīniskais uzlabojums. Ja, lietojot optimālu devu, pēc trim mēnešiem nav vērojams klīniskais uzlabojums, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pieredze par lietošanu bērniem ir ierobežota.

Mitotāna deva bērniem nav precīzi raksturota, bet tā ir līdzvērtīga pieaugušo devai pēc pielāgošanas atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

Bērniem un pusaudžiem ārstēšana jāsāk ar 1,5 – 3,5 g/m² dienā, ar mērķi sasniegt devu 4 g/m² dienā. Tāpat kā pieaugušajiem jākontrolē mitotāna līmenis plazmā, īpaši uzmanīgi tad, ja līmenis plazmā sasniedz 10 mg/l, jo iespējama strauja līmeņa paaugstināšanās plazmā. Devu var samazināt pēc 2 vai 3 mēnešiem atbilstoši mitotāna līmenim plazmā vai nopietnas toksicitātes gadījumā..

Aknu darbības traucējumi

Nav pieredzes par mitotāna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ nav pietiekamu datu, lai sniegtu ieteikumus par devu šai grupai. Tā kā mitotāns tiek metabolizēts galvenokārt aknās, ja aknu darbība ir pavājināta, mitotāna koncentrācija plazmā paaugstināsies. Mitotāna lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Pacientiem ar viegliem vai vidēji izteiktiem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība un jākontrolē aknu bioķīmiskie rādītāji. Šiem pacientiem īpaši ieteicams kontrolēt mitotāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes par mitotāna lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tādēļ nav pietiekamu datu, lai sniegtu ieteikumus par devu šai grupai. Mitotāna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama, un vieglu vai vidēji izteiktu nieru darbības traucējumu gadījumā jāievēro piesardzība. Šiem pacientiem īpaši ieteicams kontrolēt mitotāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Nav pieredzes par mitotāna lietošanu gados vecākiem pacientiem, tādēļ nav pietiekamu datu, lai sniegtu ieteikumus par devu šai grupai. Šiem pacientiem ir īpaši ieteicams ievērot piesardzību un bieži kontrolēt mitotāna koncentrāciju plazmā.

Lietošanas veids

Kopējo dienas devu var sadalīt divās vai trīs devās, kā pacientam ērtāk. Tabletes jālieto, uzdzerot glāzi ūdens, sārtīgas maltītes laikā (skatīt 4.5 apakšpunktu). Pacientiem jānorāda nelietot tabletes, ja tās izskatās bojātas, un aprūpētājiem, rīkojoties ar tabletēm, jāvairāk vienreizējās lietošanas cimdus.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zīdīšanas periods (skatīt 4.6 apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar spironolaktonu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas sākšanas: lai mazinātu infarkta un asiņošanas risku audzēja audos mitotāna ātrās citotoksiskās iedarbības dēļ, sākot ārstēšanu ar mitotānu, cik tas iespējams, ķirurģiski jālikvidē lielas metastātiskas masas.

Virsnieru mazspējas risks: visiem pacientiem ar nefunkcionējošu audzēju un 75% pacientu ar funkcionējošu audzēju konstatētas virsnieru mazspējas pazīmes, tādēļ šiem pacientiem var būt nepieciešama steroīdu aizstājterapija. Tā kā mitotāns palielina steroīdsaistošo olbaltumvielu līmeni plazmā, optimālas steroīdu aizstājterapijas devas atrašanai jānosaka brīvā kortizola un adrenokortikotropā hormona (AKTH) līmenis (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Šoks, smaga trauma vai infekcija: ja rodas šoks, smaga trauma vai infekcija, mitotāna lietošana nekavējoties uz laiku jāpārtrauc, jo tā galvenā iedarbība ir virsnieru darbības nomākums. Šajos gadījumos jālieto eksogēni steroīdi, jo nomāktās virsnieres nespēj nekavējoties uzsākt asteroīdu izdalīšanu. Traumas, infekcijas vai jebkuras citas vienlaikus slimības gadījumā pacientam nekavējoties jāsazinās ar ārstu, jo ir paaugstināts akūtas virsnieru garozas mazspējas risks. Pacientiem jānēsā līdzī Lysodren pacienta karte, kas pievienota lietošanas instrukcijai un kurā norādīts, ka viņiem var rasties virsnieru mazspēja, un ka neatliekamas palīdzības gadījumā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Zāļu koncentrācijas plazmā kontrole: mitotāna koncentrācijas plazmā jākontrolē, lai pielāgotu mitotāna devu, īpaši, ja nepieciešams lietot lielu sākumdevu. Lai sasniegtu vēlamo terapeitisko līmeni 14 – 20 mg/l diapazonā un izvairītos no specifiskām blakusparādībām, var būt jāpielāgo deva (skatīt 4.2 apakšpunktu). Lai saņemtu papildu informāciju par paraugu analīzēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvniecību (skatīt 7. punktu).

Aknu vai nieru darbības traucējumi: nav pietiekamas informācijas, lai atbalstītu mitotāna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem vai vidēji izteiktiem aknu vai nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība un īpaši ieteicams kontrolēt mitotāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Ar mitotānu ārstētiem pacientiem novērota hepatotoksicitāte. Novēroti aknu bojājumu (hepatocelulāru, holestātisku un jauktu) un autoimūna hepatīta gadījumi. Periodiski jāveic aknu funkcionālie testi (alanīna transamināžu [AlAT], aspartāta transamināžu [AsAT], bilirubīna koncentrācija), it īpaši pirmo ārstēšanas mēnešu laikā, vai kad ir nepieciešams palielināt devu.

Mitotāna uzkrāšanās audos: taukaudi var darboties kā mitotāna rezervuārs, radot garāku izvades pusperiodu un iespējamu mitotāna uzkrāšanos. Līdz ar to, lai gan tiek lietota vienāda deva, var paaugstināties mitotāna līmenis. Tādējādi mitotāna līmeņa plazmā kontrolēšana (piemēram, reizi divos mēnešos) nepieciešama arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo iespējama ilgstoša mitotāna izdalīšanās. Ārstējot pacientus ar lieko ķermeņa masu, stingri ieteicams ievērot piesardzību un rūpīgi kontrolēt mitotāna līmeni plazmā.

Centrālās nervu sistēmas traucējumi: ilgstoši, nepārtraukti lietojot lielas mitotāna devas, var rasties pārejošs smadzeņu bojājums un funkciju traucējumi. Regulāri jāveic uzvedības un neiroloģiska novērtēšana, īpaši tad, ja mitotāna koncentrācija plazmā pārsniedz 20 mg/l (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: ārstēšana ar mitotānu var ietekmēt visas asins šūnas. Ārstēšanas ar mitotānu laikā regulāri tika ziņots par leikopēniju (tai skaitā neitropēniju), anēmiju un trombocitopēniju (skatīt 4.8 apakšpunktu). Terapijas laikā ar mitotānu jākontrolē eritrocītu, leikocītu un trombocītu skaits.

Asinstecece laiks: ar mitotānu ārstētiem pacientiem ziņots par pagarinātu asinstecece laiku, un tas jāņem vērā, apsverot operāciju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Varfarīns un kumarīna tipa antikoagulanti: lietojot mitotānu pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus, pacienti stingri jākontrolē, vai nemainās nepieciešamā antikoagulanta deva (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Vielas, kuras metabolizē citohroms P450, it īpaši citohroms 3A4: mitotāns ir aknu enzīmu induktors, un lietojot to vienlaikus ar zālēm, kuras ietekmē aknu metabolismu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes: reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar mitotānu jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6 apakšpunktu).

Sievietes premenopauzes periodā: šajā populācijā novērota lielāka olnīcu makrocistu sastopamība. Ziņots par atsevišķiem komplikētu cistu (piedēkļa sagriešanās un hemorāģisks cistas plīsums) gadījumiem. Novērota uzlabošanās pēc mitotāna lietošanas pārtraukšanas. Sievietēm nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja viņas novēro ginekoloģiskus simptomus, piemēram, asiņošanu un/vai sāpes iegurnī.

Pediātriskā populācija: bērniem un pusaudžiem ārstēšanas laikā ar mitotānu var novērot neiropsiholoģiskās attīstības aizturi. Šādos gadījumos jāizmeklē vairogdziedzera darbība, lai noteiktu iespējamus ar mitotāna terapiju saistītus vairogdziedzera darbības traucējumus.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Spironolaktons: mitotānu nedrīkst lietot kombinācijā ar spironolaktonu, jo šī aktīvā viela var bloķēt mitotāna darbību (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Varfarīns un kumarīna tipa antikoagulanti: saņemti ziņojumi, ka mitotāns paātrina varfarīna metabolismu, inducējot aknu mikrosomālo enzīmu, un tā rezultātā palielinās nepieciešamā varfarīna deva. Tādēļ ārstam ir stingri jākontrolē, vai nemainās nepieciešamā antikoagulanta deva pacientiem, kuri saņem mitotānu kopā ar kumarīna tipa antikoagulantiem. .

Citohroma P450 metabolizētas vielas: pierādīts, ka mitotāns inducē citohroma P450 enzīmus. Tādēļ var mainīties citohroma P450 metabolizēto vielu koncentrācija plazmā. Ja nav informācijas par specifiskiem iesaistītiem P450 izoenzīmiem, šādā veidā metabolizētas aktīvās vielas, piemēram, pretkrampju līdzekļi, rifabutīns, rifampicīns, grizeofulvīns un divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), vienlaikus jāparaksta uzmanīgi. Pierādīts, ka mitotāns īpaši inducē citohromu 3A4, tāpēc var mainīties vielu, kuras metabolizē citohroms 3A4, koncentrācija plazmā. Vienlaikus ordinējot aktīvās vielas, kurām raksturīgs šis metabolisma ceļš, tostarp arī sunitinību, etopozīdu un midazolāmu, jāievēro piesardzība.

Zāles, kas aktīvi ietekmē centrālo nervu sistēmu: augstā koncentrācijā mitotāns var palielināt centrālās nervus sistēmas blakusparādību biežumu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Lai gan nav pieejama specifiska informācija par farmakodinamisko mijiedarbību centrālā nervu sistēmā, tā ir jāņem vērā, vienlaikus parakstot zāles, kas nomāc centrālo nervu sistēmu.

Trekna pārtika: dati par dažādām mitotāna zāļu formām liecina, ka lietošana kopā ar treknu pārtiku pastiprina mitotāna uzsūkšanos.

Hormonus saistošās olbaltumvielas: pierādīts, ka mitotāns palielina hormonu saistošās olbaltumvielas (piemēram, dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG) un kortikosteroīdus saistošā globulīna (KSG)) līmeni plazmā. Tas jāņem vērā, interpretējot hormonālo analīžu rezultātus, un tas var izraisīt ginekomastiju.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par nelielu gadījumu skaitu, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, liecina par augļa virsnieru anomāliju veidošanos pēc mitotāna iedarbības. Reproductīvie pētījumi ar mitotānu dzīvniekiem nav veikti. Dzīvnieku pētījumos ar līdzīgām vielām pierādīta reproductīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu). Lysodren grūtniecības laikā drīkst lietot tikai galējas nepieciešamības gadījumā un ja klīniskais ieguvums pārliecinoši attaisno iespējamo risku auglim.

Reproductīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas, kamēr nosakāms mitotāna līmenis plazmā, jālieto efektīva kontracepcijas metode. Jāņem vērā mitotāna ilgstošā eliminācija no organisma pēc Lysodren lietošanas pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

Lipofīlisko īpašību dēļ mitotāns var izdalīties mātes pienā. Mitotāna lietošanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas, kamēr nosakāms mitotāna līmenis plazmā, barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lysodren būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ambulatoriskie pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Informācija par drošību pamatojas uz literatūras datiem (galvenokārt retrospektīviem pētījumiem). Vairāk nekā 80% ar mitotānu ārstēto pacientu konstatēta vismaz viena veida blakusparādība.

Tālāk norādītās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmai. Biežuma grupas noteiktas atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Literatūrā aprakstīto blakusparādību sastopamības biežums

Orgānu sistēma	Blakusparādība		
	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
<i>Infekcijas un infestācijas</i>			Oportūnistiska mikoze
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Leikopēnija Pagarināts asinesteces laiks	Anēmija Trombocitopēnija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstinātas jutības reakcijas
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>	Virsnieru mazspēja		Vairogdziedzera darbības traucējumi Hipogonādisms (vīriešiem)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Anoreksija Hiperholesterinēmija Hipertrigliceridēmija		Hipourikēmija

<i>Psihiskie traucējumi</i>	Apjukums		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Ataksija Parestēzijas Vertigo Miegainība	Psihiski traucējumi Polineiropātija Kustību traucējumi Reibonis Galvassāpes	Līdzsvara traucējumi
<i>Acu bojājumi</i>			Makulopātija Toksiska ietekme uz tīkleni Dubultošanās Lēcas apduļķošanās Redzes traucējumi Neskaidra redze
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			Hipertensija Ortostatiska hipotensija Pietvīkums
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Mukozīts Vemšana Caureja Slikta dūša Nepatīkama sajūta epigastrijā		Siekalu hipersekrēcija Garšas sajūtas traucējumi Dispepsija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Autoimūns hepatīts	Aknu bojājums (hepatocelulārs/holestatisks/jaukts)
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Izsitumi uz ādas		Nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Miastēnija		
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			Hemorāģisks cistīts Hematūrija Proteinūrija
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Ginekomastija		Olnīcu makrocistas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija		Hiperpireksija Vispārējas sāpes
<i>Izmeklējumi</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Paaugstināts holesterīna līmenis plazmā Paaugstināts triglicerīdu līmenis plazmā		Samazināts urīnskābes līmenis asinīs Pazemināts androstendiona līmenis asinīs (sievietēm) Pazemināts testosterona līmenis asinīs (sievietēm) Paaugstināts dzimumhormonus saistošā globulīna līmenis Pazemināts brīvā testosterona līmenis asinīs (vīriešiem)

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem ziņots visbiežāk (10 – 100% pacientu), un tie izzūd,

samazinot devu. Dažas reakcijas (anoreksija) var liecināt par sākotnējiem centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem.

Nevēlamas nervu sistēmas blakusparādības rodas aptuveni 40% pacientu. Literatūrā ziņots par citām nevēlamām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, atmiņas traucējumiem, agresivitāti, centrālu vestibulāro sindromu, dizartriju vai Parkinsona sindromu. Nopietnas blakusparādības ir saistītas ar kumulatīvo mitotāna ietekmi un visbiežāk rodas, ja mitotāna koncentrācija plazmā ir 20 mg/l vai lielāka. Lietojot lielas devas, un pēc ilgstošas terapijas var rasties smadzeņu darbības traucējumi. Nervu sistēmas blakusparādības izzūd pēc mitotāna terapijas pārtraukšanas un plazmas koncentrācijas samazināšanās (sk. apakšpunktu 4.4).

Izsitumi uz ādas, par kuriem ziņots 5 – 25% pacientu, nav atkarīgi no devas.

Par leukopēniju ziņots 8 – 12% pacientu. Pagarināts asinstecece laiks ir bieži sastopama atrade (90%): lai gan konkrēts šādas iedarbības mehānisms nav zināms, un tā saistība ar mitotānu vai pamatslimību nav skaidra, tas jāņem vērā, apsverot operāciju.

Aknu enzīmu (gamma-GT, aminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes) līmenis bieži ir paaugstināts. Par autoimūnu hepatītu ziņots 7% pacientu bez citas informācijas par mehānismu. Aknu enzīmu līmenis normalizējas, samazinot mitotāna devu. Ir bijis ziņojums par holestātiska hepatīta gadījumu. Tādēļ nevar izslēgt iespējamu mitotāna radītu aknu bojājumu.

Hipogonādisms: aprakstīti vīriešu hipogonādisma (ar tādiem simptomiem kā ginekomastija, samazināts libido, erektilā disfunkcija, auglības traucējumi) gadījumi.

Sievietes premenopauzes periodā

Aprakstīti labdabīgu olnīcu makrocistu (ar tādiem simptomiem kā sāpes iegurnī, asiņošana) gadījumi.

Pediātriskā populācija

Ārstēšanas laikā ar mitotānu var novērot neiropsiholoģiskās attīstības aizturi. Šādos gadījumos jāizmeklē vairogdziedzera darbība, lai noteiktu iespējamus vairogdziedzera darbības traucējumus saistībā ar mitotāna terapiju. Var novērot arī hipotireozi un augšanas aizturi. Tika novērots viens encefalopātijas gadījums bērnam piecus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas; tika uzskatīts, ka šis gadījums ir saistīts ar paaugstinātu mitotāna līmeni plazmā (34,5 mg/l). Pēc sešiem mēnešiem mitotāna līmenis plazmā nebija nosakāms, un pacients klīniski atveseļojās. Novērota estrogēnam līdzīga iedarbība (piemēram, ginekomastija vīriešu dzimuma pacientiem un krūšu attīstība un/vai asiņošana no maksts sievietēm).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Mitotāna pārdozēšana var izraisīt centrālās nervu sistēmas darbības traucējumus, īpaši tad, ja mitotāna līmenis plazmā pārsniedz 20 mg/l. Mitotāna pārdozēšanas gadījumā antidoti nav atrasti. Pacients stingri jāuzrauga, ņemot vērā, ka traucējumi ir pārejoši, bet mitotāna garā pusperioda un lipofīlisko īpašību dēļ līdz stāvokļa normalizācijai var paiet vairākas nedēļas. Citas reakcijas jāārstē simptomātiski. Lipofīlisko īpašību dēļ mitotāns nav dializējams.

Ieteicams palielināt mitotāna līmeņa plazmā pārbažu biežumu (piemēram, ik pēc divām nedēļām) pacientiem ar pārdozēšanas risku (piemēram, nieru un aknu funkciju traucējumu gadījumā, pacientiem ar aptaukošanos vai nesenu svāra zudumu).

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis. ATK kods: L01XX23

Darbības mehānisms

Mitotāns ir virsnieres citotoksiski ietekmējoša aktīva viela, lai gan tā var izraisīt arī virsnieru darbības nomākumu bez šūnu destrukcijas. Tā darbības bioķīmiskais mehānisms nav zināms. Pieejamie dati liecina, ka mitotāns ietekmē steroīdu perifēro metabolismu un tieši nomāc virsnieru garozas darbību. Mitotāna lietošana ietekmē kortizola ārpusvirsnieru metabolismu cilvēkam, samazinot nosakāmo 17-hidroksikortikosteroīdu līmeni, pat ja kortikosteroīdu līmenis plazmā nemazinās. Mitotāns, acīmredzami, pastiprina 6-beta-hidroksilholesterīna veidošanos.

Klīniskā efektivitāte

Mitotāns nav pētīts plašā klīniskās izstrādes programmā. Pieejamā klīniskā informācija iegūta galvenokārt no publicētiem datiem pacientiem ar neoperējamu vai metastatisku virsnieru karcinomu. Vispārējās dzīvildzes ziņā četros pētījumos konstatēts, ka ārstēšana ar mitotānu nepagarina dzīvildzi, bet piecos konstatēta dzīvildzes pagarināšanās. No šiem pieciem pētījumiem trijos dzīvildzes pagarināšanās konstatēta tikai pacientiem, kuriem mitotāna koncentrācija plazmā pārsniedz 14 mg/l.

Mitotāna līmenis plazmā un tā iespējamā saistība ar iedarbību tika pētīta 304 pacientiem FIRM ACT pētījumā, randomizētā, prospektīvā, kontrolētā, atklātā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā, lai salīdzinātu etoposīda, doksorubicīna un cisplatīna efektivitāti, lietojot kopā ar mitotānu (EDP/M), ar streptozotocīna efektivitāti, lietojot kopā ar mitotānu (Sz/M), kā pirmās izvēles terapiju. Analizējot pacientus, kuri sasniedza mitotāna līmeni plazmā ≥ 14 mg/l vismaz reizi 6 mēnešos, pretstatā tiem, kuriem mitotāna līmeni plazmā bija < 14 mg/l, varēja secināt, ka pacientiem ar mitotāna līmeni plazmā ≥ 14 mg/l bija uzlabojums slimības kontroles biežumā (62,9 %, salīdzinot ar 33,5 %; $p < 0,0001$). Tomēr šie rezultāti jāuztver piesardzīgi, jo mitotāna efektu pētīšana nebija šī pētījuma primārais mērķa kritērijs.

Turklāt mitotāns izraisa virsnieru mazspēju, kā rezultātā izzūd Kušinga sindroms pacientiem ar sekretējošu virsnieru karcinomu, un tās dēļ ir nepieciešama hormonaizstājterapija.

Pediātriskā populācija

Klīniskā informācija pieejama galvenokārt no prospektīva pētījuma ($n = 24$ pacienti) ar bērniem un pusaudžiem, kas diagnozes noteikšanas brīdī ir 5 mēnešus – 16 gadus veci (vidējais vecums: 4 gadi), kuriem bijis primārs nerezecējams audzējs vai kuriem attīstījies audzēja recidīvs vai metastātiska slimība; vairumam bērnu (75%) bija endokrīni simptomi.

Mitotānu lietoja monoterapijā vai kombinācijā ar dažādiem ķīmijterapijas līdzekļiem. Kopumā laiks bez slimības pazīmēm bija 7 mēneši (2 – 16 mēneši). Recidīvi attīstījās 40% bērnu; 5 gadu dzīvildzes rādītājs bija 49%.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pētījumā, ko veica pacientiem, kuriem bija virsnieru karcinoma un kuri tika ārstēti ar 2 – 3 g mitotāna dienā, konstatēja ļoti nozīmīgu korelāciju starp mitotāna koncentrāciju plazmā un kopējo mitotāna devu. Mitotāna mērķa koncentrācija plazmā (14 mg/l) tika sasniegta visiem pacientiem 3 – 5 mēnešu laikā, un kopējā mitotāna deva bija 283 – 387 g (vidēji 363 g). Sliksnis 20 mg/l tika sasniegts, ja mitotāna kumulatīvais daudzums bija aptuveni 500 g. Citā pētījumā 3 pacienti ar virsnieru karcinomu saņēma Lysodren saskaņā ar precīzu protokolu, kas ļauj sākt lietošanu ar lielu devu, ja preparāta panesamība ir laba: 3 g (3 reizes devās) 1. dienā, 4,5 g 2. dienā, 6 g 3. dienā, 7,5 g 4. dienā un 9 g 5. dienā. Šo Lysodren devu turpināja lietot vai samazināja atbilstoši blakusparādībām un mitotāna koncentrācijai plazmā. Konstatēja pozitīvu lineāru sakarību starp Lysodren kumulatīvo devu un mitotāna līmeni plazmā. Diviem no trim pacientiem par 14 mg/l lielāku koncentrāciju plazmā sasniedza 15 dienu laikā un vienam no viņiem par 20 mg/l lielāku koncentrāciju sasniedza aptuveni 30

dienu laikā. Turklāt abos pētījumos dažiem pacientiem mitotāna līmenis plazmā turpināja palielināties, neskatoties uz mitotāna dienas devas saglabāšanu vai samazināšanu.

Izkliede

Pacientu autopsijas dati liecina, ka mitotāns ir konstatēts vairumā organisma audu, galvenā uzkrāšanās vieta ir tauki.

Biotransformācija

Metabolisma pētījumos cilvēkiem konstatēja atbilstošu skābi, 1,1-(o,p`-dihlordifenil)etiķskābi (o,p`-DDA), kā galveno cirkulējošo metabolītu kopā ar mazāku daudzumu mitotāna 1,1-(o,p`-dihlordifenil-2,2 dihloretēna o,p`-DDE analoga. Neizmainītu mitotānu žultī vai urīnā nekonstatēja, bet dominēja o,p`-DDA kopā ar vairākiem tā hidroksilētiem metabolītiem. Informāciju par inducējošu ietekmi uz citohromu P450 skatīt 4.5 apakšpunktā.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievades 25% devas izdalījās metabolītu veidā 24 stundu laikā. Pēc mitotāna terapijas pārtraukšanas tas lēnām atbrīvojas no uzkrāšanās vietām taukos; ziņots, ka terminālais plazmas pusperiods ir 18 – 159 dienas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati par mitotāna vispārīgo toksicitāti ir nepietiekami.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar mitotānu nav veikti. Tomēr konstatēts, ka dihlordifeniltrihloretānam (DDT) un citiem polihlorinētiem bifenila analogiem piemīt nelabvēlīga ietekme uz auglību, grūtniecību un attīstību un arī mitotānam var būt šādas īpašības.

Mitotāna genotoksiskā un kancerogēniskā iedarbība nav pētīta.

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Mikrokristāliska celuloze (E 460)
Makrogols 3350
Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atvēršanas: 1 gads.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kvadrātveida necaurspīdīga balta ABPE pudele ar vītņi uz pudeles kakliņa pa 100 tabletēm. Iepakojumā ir viena pudele.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ar šo preparātu nedrīkst rīkoties citi cilvēki, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus, īpaši ar to nedrīkst rīkoties grūtnieces. Rīkojoties ar tabletēm, aprūpētājiem jāvelk vienreizējas lietošanas cimdi.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām, kas noteiktas citotoksiskām zālēm.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francija

8 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/273/001

9 REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 28. aprīlī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 28. aprīlī

10 TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Itālija

vai

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ
PUDELES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lysodren 500 mg tabletes
mitotāns (*mitotane*)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 500 mg mitotāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes
100 tablešu pudelē.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis.
Ar tabletēm drīkst rīkoties tikai pacienti vai to aprūpētāji, kas valkā cimdus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas: 1 gads

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/04/273/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lysodren (*informācija Braila rakstā jāsniedz tikai uz ārējās kartona kārbīņas*)

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKLAŠĀMI DATI

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lysodren 500mg tabletes mitotāns (mitotane)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Vienmēr nēsājiet līdz Lysodren pacienta karti, kas pieejama šīs instrukcijas beigās.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lysodren un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lysodren lietošanas
3. Kā lietot Lysodren
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lysodren
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lysodren un kādam nolūkam to lieto

Lysodren ir pretaudzēju zāles.

Šīs zāles lieto progresējošu neoperējamu, metastatisku vai recidivējošu ļaundabīgu virsnieru audzēju ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Lysodren lietošanas

Nelietojiet Lysodren šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mitotānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Lysodren lietošanas laikā;
- ja Jūs pašlaik ārstē ar spironolaktonu saturošām zālēm (skatīt "Citas zāles un Lysodren").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lysodren lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam:

- ja Jums Lysodren lietošanas laikā rodas savainojums (šoks, smaga trauma), infekcija vai kāda slimība. Nekavējoties pastāstiet par to ārstam, kurš var izlemt ārstēšanu uz laiku pārtraukt;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi: pastāstiet ārstam, ja Jums Lysodren lietošanas laikā rodas jebkura no tālāk minētajām pazīmēm vai simptomiem: nieze, dzeltena acu vai ādas nokrāsa, tumšs urīns un sāpes vai diskomforta sajūta vēdera augšdaļā labajā pusē. Pirms Lysodren lietošanas un tās laikā, kā arī atbilstošu klīnisku indikāciju gadījumā ārstam jāveic Jums asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm (skat. „Citas zāles un Lysodren”);
- ja Jums ir ginekoloģiski traucējumi, piemēram, asiņošana un/vai sāpes iegurnī.

Ar šīm zālēm nedrīkst rīkoties citi cilvēki, izņemot pacientu un viņa aprūpētāju, īpaši šis aizliegums attiecas uz grūtniecēm. Aprūpētājiem, rīkojoties ar tabletēm, jāvalkā vienreizējās lietošanas cimdi.

Jūsu ārsts var Jums parakstīt hormonālu terapiju (steroīdus) Lysodren lietošanas laikā.

Vienmēr nēsājiet līdzī Lysodren pacienta karti, kas atrodas šīs instrukcijas beigās.

Citas zāles un Lysodren

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes

Jūs nedrīkstat lietot Lysodren kombinācijā ar spironolaktonu saturošām zālēm, ko bieži lieto kā diurētisku līdzekli sirds, aknu vai nieru slimību gadījumā.

Lysodren var ietekmēt vairāku zāļu iedarbību, tādēļ Jums vienmēr jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:

- varfarīnu vai citus antikoagulantus (asinis šķidrinošus līdzekļus), ko izmanto asins recekļu veidošanās novēršanai. Var būt jāpielāgo Jūsu lietotā antikoagulanta deva;
- pretepilepsijas līdzekļus;
- rifabutīnu vai rifampicīnu, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai;
- grizeofulvīnu, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus;
- sunitinību, etopozīdu — vēža ārstēšanai.

Lysodren kopā ar uzturu un dzērienu

Lysodren vēlams lietot treknas maltītes laikā, kas satur, piemēram, pienu, šokolādi, eļļu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Lysodren var kaitēt auglim. Ja Jums ir grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību, pastāstiet to savam ārstam.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Lysodren lietošanas laikā un pat pēc tā lietošanas pārtraukšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Lysodren lietošanas laikā un pat pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lysodren piemīt stipra ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Lysodren

Vienmēr lietojiet šīs zāles Lysodren tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Devas un lietošanas shēma

Parastā sākumdeva pieaugušajiem ir 2 – 3 g (4 – 6 tabletes) dienā. Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar lielākām devām piemēram, 4 – 6 g (8 līdz 12 tabletes).

Lai noteiktu Jums optimālu devu, Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Lysodren līmeni Jūsu asinīs.

Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var izlemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Lysodren vai samazināt devu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Lysodren sākumdeva ir 1,5 – 3,5 g/m² ķermeņa virsmas laukuma (to aprēķinās ārsts atbilstoši bērna ķermeņa masai un augumam). Pieredze par preparāta lietošanu šīs vecuma grupas pacientiem ir ļoti neliela.

Lietošanas veids

Jums tabletes jānorij, uzdzertot glāzi ūdens, sārtīgas maltītes laikā. Jūs varat sadalīt kopējo dienas devu divās vai trīs reizes devās.

Ja esat lietojis Lysodren vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk Lysodren nekā noteikts vai zāles nejauši ir norijis bērns, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Lysodren

Ja nejauši izlaižat devu, vienkārši lietojiet nākamo devu kā plānots. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam:**

- virsnieru mazspēja: nespēks, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, apjukums;
- anēmija: bāla āda, muskuļu nogurdināmība, elpas trūkums, reibonis, īpaši ceļoties stāvus;
- aknu bojājums: dzeltena āda un acis, nieze, slikta dūša, caureja, nespēks, tumšs urīns;
- neiroloģiski traucējumi: kustību un koordinācijas traucējumi, patoloģiskas sajūtas, piemēram, durstīšana un tirpšana, atmiņas zudums, apgrūtināta koncentrēšanās spēja, apgrūtināta spēja runāt, reibonis.

Šie simptomi var liecināt par komplikācijām, kam var būt piemērotas specifiskas zāles.

Blakusparādības var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, kas definēts šādi:

- ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10
- bieži: var skart līdz 1 cilvēku no 10
- nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

- vemšana, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums;
- patoloģiskas sajūtas, piemēram, adatu durstīšanas un skudriņu skraidīšanas sajūta;
- kustību un koordinācijas traucējumi, reibonis, apjukums;
- miegainība, nespēks, muskuļu vājums (muskuļu vājums slodzes laikā);
- gļotādas iekaisums (pietūkums, siltums, sāpes), izsitumi uz ādas;
- asins pārmaiņas (pagarināts asinstecece laiks);
- palielināts holesterīna, triglicerīdu (tauku) un aknu enzīmu līmenis (asins analīzēs);
- samazināts balto asins šūnu skaits;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- virsnieru mazspēja.

Bieži sastopamas blakusparādības

- reibonis, galvassāpes;
- perifēriskās nervu sistēmas traucējumi: jušanas traucējumi, muskuļu vājums un atrofija, pavājināti cīpslu refleksi un vazomotoriski simptomi, piemēram, karstuma viļņi, svīšana un miega traucējumi;
- psihiski traucējumi (piemēram, atmiņas zudums, apgrūtināta spēja koncentrēties);
- kustību traucējumi;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija ar tādiem simptomiem kā bāla āda un nespēks), samazināts trombocītu skaits (var veicināt zilumu veidošanos un asiņošanu);

- hepatīts (autoimūns) (var izraisīt ādas un acu iekrāsošanos dzeltenīgā krāsā, tumšu urīnu);
- grūtības koordinēt muskuļu darbību.

Nezināma biežuma blakusparādības

- drudzis;
- vispārējas sāpes;
- pietvīkums, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, reiboņa/vertigo sajūta, pēkšņi pieceļoties stāvus;
- pastiprināta siekalu veidošanās;
- acu bojājumi: redzes traucējumi, neskaidra redze, dubultošanās, attēla izkropļošana, sūdzības par spilgtu gaismu;
- sēnīšinfekcija;
- aknu bojājums (var izraisīt ādas un acu iekrāsošanos dzeltenīgā krāsā, tumšu urīnu);
- samazināts urīnskābes līmenis asinīs;
- urīnpūšļa iekaisums ar asiņošanu;
- asinis urīnā, olbaltumi urīnā;
- līdzsvara traucējumi;
- garšas sajūtas traucējumi;
- gremošanas traucējumi;
- olnīcu makrocistas (ar tādiem simptomiem kā sāpes iegurnī, asiņošana);
- pazemināts androstendiona (dzimumhormonu prekursors) līmenis asinīs analizēs sievietēm;
- pazemināts testosterona (dzimumhormona) līmenis asinīs analizēs sievietēm;
- paaugstināts dzimumhormonu saistošā globulīna (olbaltumviela, kas saista dzimumhormonus) līmenis asinīs analizēs;
- pazemināts brīvā testosterona (dzimumhormona) līmenis asinīs analizēs vīriešiem;
- hipogonādisms vīriešiem (ar tādiem simptomiem kā krūts pārmērīga attīstība, libido samazināšanās, erektilā disfunkcija, auglības traucējumi);
- alerģiskas reakcijas, nieze.

Bērniem un pusaudžiem novērotas vairogdziedzera problēmas, neiropsiholoģiskas problēmas, augšanas aizture un viens encefalopātijas gadījums. Turklāt ir novērotas dažas hormonālo izmaiņu pazīmes (piemēram, pārmērīga krūšu dziedzeru attīstība vīriešiem un asiņošana no maksts un/vai agrīna krūšu dziedzeru attīstība sievietēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lysodren

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Pēc atvēršanas: 1 gads

Nelietot pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona kārbīņas un pudeles aiz „Derīgs līdz”.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām, kas noteiktas citotoksiskiem līdzekļiem.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Lysodren

- Aktīvā viela ir mitotāns. Katra tablete satur 500mg mitotāna.
- Citas sastāvdaļas ir kukurūzas ciete, mikrokristāliska celuloze (E 460), makrogols 3350 un bezūdens koloidāls silīcija dioksīds.

Lysodren ārējais izskats un iepakojums

Lysodren tabletes ir baltas, abpusēji izliektas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju. Lysodren ir pieejams plastmasas pudelēs pa 100 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 Châtillon
Francija

Ražotājs

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

vai

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

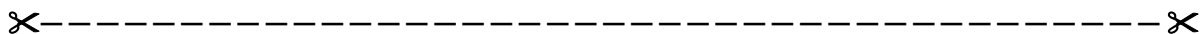
76-78, avenue du Midi
63800 COURNON D'AUVERGNE
FRANCE

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.



LYSODREN PACIENTA KARTE

<p>Es lietoju <i>Lysodren</i> (mitotānu)</p> <p>Man var rasties akūta virsnieru mazspēja</p> <p>Ja man nepieciešama neatliekama palīdzība, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi</p>	<p>Mana ārsta uzvārds ir:</p> <p>.....</p> <p>Tālrunis:</p> <p>Lai iegūtu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar:</p> <p><i>HRA Pharma Rare Diseases</i> <i>Tālr.: + 33 1 40 33 93 14</i> <i>Medinfo-rd@hra-pharma.com</i></p>
---	--