

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1 ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lysodren 500 mg pillola

2 GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mg ta' mitotane.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3 GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli bojod, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, tondi u b'linja mnaqqxa fuqhom.
Huma maqsumin fuq naħa waħda u mnaqqxin b'“BL” fuq “L1” fuq in-naħa l-oħra.

4 TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura sintomatika ta' karċinoma avvanzata fil-kortiċi adrenali (ACC) (li ma titneħhiex b'intervent kirurġiku, metastatika jew meta reġghet harġet il-marda).

L-effett ta' Lysodren fuq karċinoma fil-kortiċi adrenali li mhux qed taħdem ma huwiex stabbilit.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi segwita minn speċjalista b'esperjenza adegwata.

Pożoloġija

Il-kura fl-adulti għandha tinbeda minn 2 – 3 g mitotane kuljum u għandha tiżdied progressivament (eż. wara intervalli ta' ġimagħtejn) sakemm il-livelli tal-plażma ta' mitotane jilhq u l-livell terapewtiku 14 – 20 mg/L.

Jekk ikun urġenti li s-sintomi ta' Cushing jiġu kkontrollati f'pazjenti b'sintomi qawwijin, jista' jkun hemm bżonn ta' doži tal-bidu oġhla ta' bejn 4 – 6 g fil-ġurnata u mbaġhad id-doża ta' kuljum tiżdied b'rata aktar mgħaġġla (eż. kull ġimgħa).

Ġeneralment, doża oġhla minn 6 g/kuljum mhijiex rakkomandata.

Aġġustamenti fid-doża, monitoraġġ u waqfien

L-aġġustament tad-doża huwa immirat sabiex jilhaq margini terapewtika (livelli ta' plazma mitotane 14 - 20 mg/L) li jassigura l-użu ta' Lysodren b'sigurtà aċċettabbli. Tassew it-tossiċità newroloġikà ġiet assoċjata ma' livelli 'l-fuq minn 20 mg/L u għalhekk dan il-livell m'għandux jiġi milhuq. Teżisti xi evidenza li tissuggerixxi li livelli ta' mitotane fil-plażma 'l fuq minn 14 mg/L jistgħu jirriżultaw f'żieda fl-effikaċja (ara sezzjoni 5.1). Livelli tal-plażma ta' mitotane oġhla minn 20 mg/L jistgħu jkunu assoċjati ma' effetti serji mhux mixtieqa u ma joffru ebda benefiċċju addizzjonali f'termini ta' effikaċja. Il-livelli tal-plażma ta' Mitotane għandhom jiġu mmonitorjati biex id-doża ta' Lysodren tiġi aġġustata u biex ikun evitat li jintlaħqu livelli tossiċi. Għal aktar informazzjoni dwar il-provi fuq il-kampjuni, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat individwalment abbażi tal-monitoraġġ u t-tolleranza klinika tal-livelli tal-plażma ta' mitotane sakemm il-livelli tal-plażma ta' mitotane jilhqgħu l-marġni terapewtika 14 - 20 mg/L. Il-konċentrazzjoni tal-plażma fil-mira normalment tintlaħaq fi żmien perjodu ta' 3 sa 5 xhur.

Il-livelli tal-plażma ta' Mitotane għandhom jiġu vvalutati wara kull aġġustament fid-doża u f'intervalli spissi (eż. kull ġimagħtejn) sakemm tintlaħaq l-aħjar doża ta' stabbiltà. Il-monitoraġġ għandu jkun iktar spiss (eż. kull ġimgħa) meta tkun intużat doża tal-bidu li tkun għolja. Għandu jitqies il-fatt li l-aġġustamenti fid-doża ma jipproduċux kambjamenti immedjati fil-livelli tal-plażma ta' mitotane (ara sezzjoni 4.4). Barra dan, minhabba akkumulazzjoni ta' tessuti, il-livelli tal-plażma ta' mitotane għandhom jiġu mmonitorjati regolarment (eż kull xahar), ladarba tkun intlaħqet id-doża tal-manteniment.

Monitoraġġ regolari (eż. kull xahrejn) tal-livelli tal-plażma ta' mitotane huwa wkoll necessarju wara twaqqif tal-kura. It-trattament jista' jerga' jinbeda meta l-livelli tal-plażma ta' mitotane jkun bejn 14 - 20 mg/L. Minhabba lil 'half-life' tiegħu hu mtawwal, konċentrazzjonijiet sinifikanti ta' serum jistgħu jippersistu għal ġimgħat wara t-twaqqif tat-terapija.

Jekk isehħu reazzjonijiet avversi serji, bħal newrotossicità, jista' jkun hemm bżonn li l-kura b'mitotane titwaqqaf temporanjament. Fil-każ taż tossicità hafifa, id-doża għandha titnaqqas sakemm tintlaħaq id-doża massima tollerata.

Il-kura b'Lysodren għandha titkompla sakemm jibqgħu jiġu osservati benefiċċji kliniċi. Jekk l-ebda benefiċċju kliniku ma jiġi osservat wara 3 xhur bl-aħjar doża, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza dwar l-użu fit-tfal hija limitata.

Il-pożoloġija pedjatrika ta' mitotane għadha ma ġietx stabbilita sewwa imma tidher li hija ekwivalenti għal dik ta' l-adulti wara korrezzjoni għas-superfiċje tal-ġisem.

Il-kura għandha tinbeda f'doża ta' 1.5 sa 3.5 g/m²/ġurnata fit-tfal u l-adolexxenti bil-għan li tintlaħaq 4 g/m²/kuljum. Il-livelli tal-plażma ta' Mitotane għandhom jiġu mmonitorjati bħal fil-każ tal-adulti, b'attenzjoni partikolari meta l-livelli tal-plażma jilhqgħu 10 mg/L. Id-doża tista' titnaqqas wara xahrejn jew 3 xhur skont il-livelli tal-plażma ta' mitotane jew f'każ ta' tossicità serja.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx esperjenza dwar l-użu ta' mitotane f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied, u għalhekk m'hemmx informazzjoni suffiċjenti biex tingħata rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp. Minhabba li mitotane jiġi metabolizzat prinċipalment fil-fwied, il-livelli tal-plażma ta' mitotane huma mistennija li jiżdiedu jekk ikun hemm indeboliment fil-funzjoni tal-fwied. L-użu ta' mitotane f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied ma huwiex irrakkomandat. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, wieħed għandu joqgħod attent u għandha ssir osservazzjoni tal-funzjoni tal-fwied. L-osservazzjoni tal-livelli tal-plażma ta' mitotane hija rakkomandata speċjalment f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' mitotane f'pazjenti b'indeboliment renali, u għalhekk m'hemmx informazzjoni suffiċjenti biex tingħata rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp. L-użu ta' mitotane f'pazjenti b'indeboliment serju renali mhux irrakkomandat u, f'każi ta' indeboliment renali minn hafif sa moderat, wieħed għandu joqgħod attent. L-osservazzjoni tal-livelli tal-plażma ta' mitotane hija rakkomandat speċjalment f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti akbar fl-età (≥ 65 sena)

M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' mitotane f'pazjenti akbar fl-età, u għalhekk m'hemmx informazzjoni suffiċjenti biex tingħata rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp. Wiehed għandu joqgħod attent u huwa rakkomandat hafna li ssir osservazzjoni frekwenti tal-livelli tal-plażma ta' mitotane f'dawn il-pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża totali ta' kuljum tista' tinqasam f'żewġ jew tliet dozi skont il-konvenjenza tal-pazjent. Il-pilloli għandhom jittieħdu ma' tazza ilma matul ikliet li fihom ikel b'hafna xaħam (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti huma rakkomandati li ma jużawx pilloli li juru xi sinjal ta' deterjorazzjoni, u dawk li jagħtu l-kura għandhom jilbsu ingwanti li jintremew wara l-użu meta jmissu l-pilloli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Użu fl-istess hin ma' spironolactone (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Qabel ma tinbeda l-kura: Mases metastatiċi kbar għandhom jitneħhew b'kirurġija kemm jista' jkun qabel ma tinbeda kura b'mitotane biex titnaqqas il-possibilità ta' infart u emorraġija fit-tumur kkawżati mill-effett ċitotossiku mghaġġel ta' mitotane.

Riskju ta' indeboliment Adrenali: Il-pazjenti kollha b'tumuri mhux funzjonali u 75% tal-pazjenti b'tumur funzjonali juru sinjali ta' indeboliment adrenali. Għaldaqstant, jista' jkun hemm bżonn ta' sostituzzjoni ta' steroidi f'dawn il-pazjenti. Minhabba li Mitotane jżid il-livelli tal-plażma ta' proteini li jehlu ma' steroidi, hemm bżonn ta' determinazzjonijiet ta' cortisol u corticotropin liberi (ACTH) għal aħjar dożaġġ ta' sostituzzjoni ta' steroidi (ara sezzjoni 4.8).

Xokk, trawma severa jew infezzjoni: Mitotane għandu jitwaqqaf għal perijodu temporanju immedjatament wara xokk, trawma severa jew infezzjoni, minhabba li l-azzjoni primarja tiegħu hija trażzin adrenali. Steroidi exoġeni għandhom jingħataw f'dawn iċ-ċirkostanzi, minhabba li l-glandola adrenali mrażżna tista' ma tibdiex tipproduċi steroidi immedjatament. Minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza adrenokortikali akuta, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament f'każ li jwegġgħu, li jkollhom xi infezzjoni, jew xi mard ieħor konkonnittanti. Il-pazjenti għandhom iġorru magħhom il-Kartuna tal-Pazjent Li Qed Jieħu Lysodren li tiġi pprovduta mal-fuljett ta' tagħrif li tindika li huma jbatu minn insuffiċjenza adrenali u li f'każ ta' emerġenza, għandhom jittieħdu miżuri adegwati ta' prekawzjoni.

Osservazzjoni tal-livelli fil-plażma: Il-livelli tal-plażma ta' mitotane għandhom ikunu osservati sabiex id-doża ta' Lysodren tkun aġġustata, b'mod partikolari jekk dozi tal-bidu għoljin ikunu meqjusin neċessarji. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doża sabiex jintlaħqu l-livelli terapewtiċi korretti fil-firxa ta' bejn 14 - 20 mg/L u jiġu evitati reazzjonijiet avversi speċifiċi (ara sezzjoni 4.2). Għal aktar informazzjoni dwar il-provi fuq il-kampjuni, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

Indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi: M'hemmx biżżejjed informazzjoni sabiex tappoġġja l-użu ta' mitotane f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied jew tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi hafif għal moderat, għandha tingħata kawtela u l-monitoraġġ ta' livelli tal-plażma ta' mitotane huwa partikolarment rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Ġiet osservata tossiċità tal-fwied f'pazjenti kkurati b'mitotane. Ġew osservati każijiet ta' hsara fil-fwied (epatoċellulari, kolestatika u mħalltin) u epatite awtoimmuni. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], livelli tal-bilirubin) għandhom jiġu

mmonitorjati perjodikament, b' mod speċjali matul l-ewwel xhur tal-kura jew meta jkun neċessarju li tiżdied id-doża.

Akkumulazzjoni tat-tessut mitotane : It-tessut tax-xaħam jista' jaġixxi bħala post ta' ġbir għal mitotane f' 'half-life' mtawwal u akkumulazzjoni potenzjali ta' mitotane. Konsegwentement, minkejja d-doża kostanti, il-livelli tal-mitotane jistgħu jiżdiedu. Għalhekk, l-osservazzjoni tal-livelli tal-plażma ta' mitotane (eż kull xahrejn) huwa wkoll neċessarju wara interuzzjoni tat-trattament għax jista' jkun li mitotane jintreħa bil-mod. Kawtela u osservazzjoni mill-qrib tal-livelli tal-plażma ta' mitotane huma rakkomandati ferm meta jiġu ttrattati pazjenti b'piż eċċessiv.

Disturbi fis-sistema nervuża ċentrali: Teħid kontinwu fit-tul ta' doži għolja ta' mitotane jista' jwassal għal ħsara reversibbli fil-moħħ u indeboliment fil-funzjoni tiegħu. Għandha ssir osservazzjoni ta' l-imġieba u osservazzjoni newroliġika f'perijodi regolari speċjalment meta l-livelli tal-plażma ta' mitotane jkunu oġhla minn 20 mg/L (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika: Iċ-ċelloli tad-demem kollha jistgħu jiġu affettwati b'kura b' mitotane. Lewkopenja (inkluż newtropenja), anemija u tromboċitopenja ġew irrapportati b' mod frekwenti matul kura b' mitotane (ara sezzjoni 4.8). L-għadd taċ-ċelloli tad-demem ħomor, taċ-ċelloli tad-demem bojod u tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat matul kura b' mitotane.

Ħin ta' fsada: Fsada fit-tul ġiet rrapportata f'pazjenti li kienu qed jieħdu mitotane u dan għandu jingħata importanza meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-kirurgija (ara sezzjoni 4.8).

Warfarin u sustanzi kontra l-koagulazzjoni bħal coumarin: Meta jingħata mitotane lil pazjenti li jkunu qed jieħdu antikoagulanti bħall-coumarin, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tibdil fir-rekwiziti tad-doża kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi metabolizzati permezz ta' cytochrome P450 u partikolarment permezz ta' cytochrome 3A4: Mitotane jinduċi l-enżimi tal-fwied u għandu jittiehed b'kawtela f'każi meta jintuża fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jiġu nfluwenzati mill-metaboliżmu tal-fwied (ara sezzjoni 4.5).

Nisa f'età fertili: Nisa f'età fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul kura b' mitotane (ara sezzjoni 4.6).

Nisa qabel il-menopawża: Ġew osservati makroċesti fl-ovarji b'incidenza oġhla f'din il-popolazzjoni. Ġew irrapportati każijiet iżolati ta' ċesti kkumplikati (torsjon adnexal u ċesta emorragika mifqugħa). Ġie osservat titjib wara li twaqqaf mitotane. In-nisa għandhom jiġu mhegġa sabiex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw sintomi ġinekologiċi bħal tnixxija ta' demem/jew uġiġh pelviku.

Popolazzjoni pedjatrika: Fit-tfal u l-adoloxxenti, jista' jiġi osservat nuqqas ta' żvilupp newropsikoloġiku matul il-kura b' mitotane. F'dawn il-każijiet, il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi eżaminata biex wiehed jara jekk hemmx indeboliment tat-tirojde assoċjata ma' kura b' mitotane.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Spironolactone: Mitotane m'għandux jingħata flimkien ma' spironolactone minħabba li din is-sustanza attiva tista' twaqqaf l-azzjoni ta' mitotane (ara sezzjoni 4.3).

Warfarin u sustanzi kontra l-koagulazzjoni bħal coumarin: Mitotane ġie rrapportat li jgħaġġel il-metaboliżmu ta' warfarina permezz ta' l-induzzjoni ta' l-enżimi mikrożomiċi tal-fwied, u dan iwassal għal żieda fir-rekwiziti tad-doża għal warfarin. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sabiex jiġi stabbilit jekk ikunx hemm bżonn ta' tibdil fid-doża tas-sustanzi kontra l-koagulazzjoni meta mitotane jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni bħal coumarin.

Sustanzi metabolizzati permezz ta' cytochrome P450: Mitotane wera li għandu effett ta' induzzjoni fuq l-enzimi ta' cytochrome P450. Għalhekk il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanzi metabolizzati permezz ta' cytochrome P450 jistgħu jiġu modifikati. Fl-assenza ta' informazzjoni dwar l-isoenzimi P450 speċifiċi involuti, wiehed għandu joqgħod attent meta jiġu preskritti flimkien sustanzi attivi li jiġu metabolizzati b'dan il-mod bħal, fost oħrajn, antikonvulsanti, rifabutin, rifampicin, griseofulvin u St. John's wort (*Hypericum perforatum*). B'mod partikolari, mitotane intwera li għandu effett induttiv fuq cytochrome 3A4. Għaldaqstant, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanzi metabolizzati permezz ta' cytochrome 3A4 jistgħu jiġu mmodifikati. Għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw sustanzi attivi fl-istess hin, li jiġu metabolizzati minn dan il-passaġġ bħal, fost l-oħrajn, sunitinib, etoposide u midazolam.

Prodotti mediċinali attivi fuq is-sistema nervuża ċentrali: Mitotane jista' jikkawża effetti mhux mixtieqa fuq is-sistema nervuża ċentrali meta jingħataw konċentrazzjonijiet għoljin (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm ma' hemm l-ebda informazzjoni speċifika dwar interazzjonijiet farmakodinamiċi fis-sistema nervuża ċentrali, dawn għandhom jittieħdu in konsiderazzjoni meta jiġu ko-preskritti prodotti mediċinali b'azzjoni dipressanti fuq is-sistema nervuża ċentrali.

Ikel u żjut: Informazzjoni dwar formulazzjonijiet varji ta' mitotane tissuggerixxi li teħid ma' ikel b'ħafna xaħam iżid l-assorbiment ta' mitotane (ara sezzjoni 5.2).

Proteina li jingħaqdu mal-ormoni: Intwera li mitotane iżid il-livelli ta' proteini li jingħaqdu ma' l-ormoni tal-plażma (eż. globulina li tingħaqad mal-ormoni tas-sess (SHBG) u globulina li tingħaqad mal-kortikosteroidi (CBG)). Dan għandu jittieħed in konsiderazzjoni meta jiġu nterpretati r-riżultati tat-testijiet ta' l-ormoni u jista' jirriżulta f'gajnekomastija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Informazzjoni dwar numru limitat ta' każijiet ta' tqala esposti tindika anormalitajiet fuq l-adrenali tal-fetu wara espożizzjoni għal mitotane. Studji fl-animali dwar l-effett ta' mitotane fuq ir-riproduzzjoni għandhom ma sarux. Studji fuq l-animali b'sustanzi simili wrew tossiċità fuq ir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3). Lysodren għandu jingħata lil nisa tqal biss fejn hemm ħtieġa ċara għalih u jekk il-benefiċċju kliniku huwa wisq akbar minn kull riskju potenzjali għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura u wara l-waqfien tal-kura sakemm il-livelli tal-plażma ta' mitotane ikunu traċċabbli. Il-fatt li mitotane jiġi eliminat bil-mod mill-ġisem wara li jitwaqqaf Lysodren għandu jiġi kkunsidrat.

Treddigh

Minħabba n-natura lipofilika ta' mitotane, huwa probabbli li joħroġ fil-ħalib tas-sider. It-treddigh huwa kontra-indikat waqt li jkun qed jingħata mitotane (ara sezzjoni 4.3) u wara li titwaqqaf il-kura diment li l-livelli tal-plażma ta' mitotane ikunu traċċabbli.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lysodren għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkun qegħdin jieħdu l-kura għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jużawx magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

It-tagħrif dwar is-sigurtà huwa bbażat fuq il-letteratura (b'mod ewlieni studji retrospettivi). Aktar minn 80% tal-pazjenti kkurati b'mitotane wrew għallinqas tip wiehed ta' effett mhux mixtieq. Ir-reażjonijiet avversi elenkati hawn taħt huma kklassifikati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), Rari

ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mid-dejta tal-letteratura

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi | Reazzjoni avversa | | |
|---|--|--|--|
| | Komuni ħafna | Komuni | Mhux Magħruf |
| <i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i> | | | Mikozi opportunistika |
| <i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i> | Lewkopenja Ħin itwal ta' fsada | Anemija Tromboċitopenja | |
| <i>Disturbi fis-sistema immuni</i> | | | Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva |
| <i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i> | Indeboliment adrenali | | Indeboliment tat-tirojde Ipogonadiżmu (fl-irġiel) |
| <i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i> | Anoressija Iperkolesterolimja Ipertrigliceridimja | | Ipojuriċimja |
| <i>Disturbi psikjatriċi</i> | Konfużjoni | | |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | Atassja Parasteżija Vertigo Ħedla | Indeboliment mentali Polinewropatija Disturbi fil-moviment Sturdament Ugħigh ta' ras | Disturbi fil-bilanċ |
| <i>Disturbi fl-ghajnejn</i> | | | Makulopatija Tossicità retinali Viżta doppja Opaċità tal-lenti Disturbi fil-viżta Viżta mċajpra |
| <i>Disturbi vaskulari</i> | | | Pressjoni għolja Pressjoni ortostatika baxxa Fwawar |
| <i>Disturbi gastrointestinali</i> | Mukosite Remettar Dijarrea Tqalligh Skumdità epigastrika | | Ipersekrezzjoni tas-saliva Disgewżja Dispepsija |
| <i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i> | | Epatite awto-immuni | Ħsara fil-fwied (epatoċellulari/kolestatika/im ħallta) |
| <i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i> | Raxx tal-gilda | | Ħakk |
| <i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i> | Mijastenja | | |
| <i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i> | | | Ċistite emorraġika Ematurja Protenurja |
| <i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i> | Ġinekomastija | | Makroċesti ovarji |

| | | | |
|---|---|--|---|
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | Astenja | | Iperpireksja Ugħigh ġeneralizzat |
| <i>Investigazzjonijiet</i> | Livell għoli ta' enzimi tal-fwied Żieda fil-kolesterol tal-plażma Żieda fit-trigliceridi tal-plażma | | Tnaqqis tal-uric acid fid-dem Androstenedjon tad-dem imnaqqas (fin-nisa) Testosteron tad-dem imnaqqas (fin-nisa) Globulina li tgħaqqad l-ormon sesswali żdiedet Testosteron hieles tad-dem naqas (fl-irġiel) |

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Disturbi gastrointestinali huma l-effetti li jiġu rrapportat bl-akbar frekwenza (10 sa 100 % tal-pazjenti) u huwa reversibbli meta d-doża tiġi mnaqqsa. Xi wħud minn dawn l-effetti (anoreksja) jistgħu jindikaw l-bidu ta' indeboliment fis-sistema nervuża ċentrali.

Effetti mhux mixtieqa fuq is-sistema nervuża jseħħu bejn wieħed u ieħor f'40 % tal-pazjenti. Effetti oħra mhux mixtieqa tas-sistema nervuża ġew rrapportati fil-litteratura bħal difetti fil-memorja, aggressività, sindromu vestibulari ċentrali, dizartrija, jew sindromu tal-Parkinsons. Effetti mhux mixtieqa serji jidhru li huma marbuta ma' l-esposizzjoni kumulattiva ta' mitotane u x'aktarx li jseħħu l-aktar meta l-livelli tal-plażma ta' mitotane jkunu 20 mg/L jew aktar. F'doži għolja u wara użu fit-tul, jista' jseħħ indeboliment fil-funzjoni tal-moħħ. Effetti mhux mixtieqa fis-sistema nervuża jidhru li huma reversibbli wara l-waqfien tal-kura b'mitotane u tnaqqis fil-livelli tal-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Raxx fil-ġilda li ġie rrapportat f'5 sa 25 % tal-pazjenti ma jidhri li huwa relatat mad-doża.

Lewkopenja ġiet rrapportata fi 8 sa 12 % tal-pazjenti. Hin itwal ta' fsada jidher li hu effett frekwenti (90 % tal-każijiet): għalkemm il-mekkanizmu eżatt ta' effett bħal dan mhux magħruf u r-relazzjoni tiegħu ma' mitotane jew mal-marda mhix ċerta, dan għandu jittiehed in konsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-kirurgija.

L-attività ta' l-enzimi tal-fwied (gamma-GT, aminotransferase, alkaline phosphatase) normalment tiżdied. Epatite awtoimmunitarja ġiet rrapportata f'7 % tal-pazjenti mingħajr ebda informazzjoni oħra dwar il-mekkanizmu. Il-livelli tal-enzimi tal-fwied jerġgħu lura għan-normal meta d-doża ta' mitotane tiġi mnaqqsa. Każ ta' epatite kolestatiku ġie irrapportat. Għalhekk, il-possibilità ta' ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mitotane ma tistax tiġi eskluża.

Ipogonadiżmu: ġie deskritt ipogonadiżmu fl-irġiel (b'sintomi bħal ġinekomastja, tnaqqis fil-libido, disfunzjoni erettili, disturbi fil-fertilità).

Nisa qabel il-menopawża

Makroċesti ovarji mhux malinni (b'sintomi bħal ugħigh pelviku, tnixxija ta' demm) ġew deskritti.

Popolazzjoni pedjatrika

Nuqqas ta' żvilupp newro-psikoloġiku jista' jiġi osservat matul il-kura b'mitotane. F'dawn il-każijiet, il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi eżaminata biex wieħed jara jekk hemmx indeboliment fit-tirojde assoċjata mal-kura b'mitotane. L-ipotirojdiżmu u dewmien ta' żvilupp fid-daqs jistgħu jiġu osservati wkoll. Ġie osservat każ wieħed ta' enċefalopatija f'pazjent pedjatriku, ħames xhur wara l-bidu tal-kura; dan il-każ tqies li huwa relatat ma' livell miżjud tal-plasma ta' mitotane ta' 34.5 mg/L. Wara sitt xhur, il-livelli tal-plasma ta' mitotane ma kinux traċċabbli u l-pazjent irkupra klinikament. Ġew osservati effetti li jixbhu l-estrogen (bħal żvilupp żejjed tas-sider f'pazjenti rġiel u żvilupp tas-sider u/jew fsada vaginali f'pazjenti nisa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' mitotane tista' twassal għal disturbi fis-sistema nervuża ċentrali speċjalment jekk il-livelli tal-plażma ta' mitotane huma oġġla minn 20 mg/L. L-ebda antidoti għadhom ma ġew stabbiliti għal doża eċċessiva ta' mitotane. Il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib, u wiehed għandu jżomm f'moħħu li dawn id-disturbi huma reversibbli iżda jridu jgħaddu ġimgħat biex kollox jerga' għan-normal minhabba li mitotane għandu *half-life* twila u natura lipofilika. Effetti oħra għandhom jiġu trattati sintomatikalment. Minhabba n-natura lipofilika tiegħu, mitotane x'aktarx ma jistax jiġi msaffi b'dijalizi.

Hu rakkomandat li żżid il-frekwenza ta' l-osservazzjoni tal-livell tal-plażma ta' mitotane (eż kull ġimagħtejn) fil-pazjenti b'riskju ta' doża eċċessiva (eż. fil-każ ta' indeboliment renali jew epatiku, pazjenti b'piż żejjed jew pazjenti bi tnaqqis ta' piż reċenti).

5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra. Kodiċi ATC: L01XX23

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mitotane huwa sustanza attiva ċitotossika adrenali, għalkemm tista' apparentament tikkawża wkoll inibizzjoni adrenali, mingħajr distruzzjoni ċellulari. Il-mekkaniżmu biokimiku ta' l-azzjoni tiegħu mhux magħruf. L-informazzjoni disponibbli tissuggerixxi li mitotane jimmodifika l-metaboliżmu periferali ta' l-isterojdi kif ukoll irażżan direttament il-kortiċi adrenali. It-tehid ta' mitotane ibiddel il-metaboliżmu estra-adrenali tal-cortisol fil-bniedem, u jwassal għal tnaqqis fl-ammont ta' 17-hydroxy corticosteroids li jista' jitkejjel, anke jekk il-livelli ta' kortikosteroidi fil-plażma ma jitbaxxewx. Mitotane apparentement jikkawża żieda fil-formazzjoni ta' 6-beta-hydroxy cholesterol.

Effikaċja klinika

Mitotane ma ġiex studjat fi programm ta' żvilupp kliniku komprensiv. L-informazzjoni klinika disponibbli ġejja prinċipalment mill-informazzjoni ppublikata dwar pazjenti b'karċinoma adrenali inoperabbli jew metastatika. F'termini ta' sopravivenza in ġenerali, erba' studji jikkonkludu li l-kura b'mitotane ma żżidx ir-rata ta' sopravivenza filwaqt li hames studji jsibu li kien hemm żieda fir-rata ta' sopravivenza. Fost dawn ta' l-aħħar, tliet studji jsibu din iż-żieda biss f'pazjenti li għandhom livell tal-plażma ta' mitotane oġġla minn 14 mg/L.

Il-livelli ta' mitotane fil-plażma u r-relazzjoni possibbli mal-effikaċja tiegħu ġew studjati fil-prova FIRM ACT, studju multicentri, open-label, randomizzat, prospettiv u kkontrollat bi grupp parallel sabiex titqabbel l-effikaċja ta' etoposide, doxorubicin u cisplatin flimkien ma' mitotane (EDP/M) ma' dik ta' streptozotocin flimkien ma' mitotane (Sz/M) bħala l-kura preferita fi 304 pazjenti. L-analiżi tal-pazjenti li kisbu livelli ta' mitotane ta' ≥ 14 mg/L mill-anqas darba waħda f'6 xhur meta mqabbla mal-pazjenti li l-livelli ta' mitotane tagħhom kienu < 14 mg/L tista' tissuggerixxi li l-pazjenti b'livelli ta' mitotane fil-plażma ta' ≥ 14 mg/L jista' jkollhom titjib fil-kontroll tal-marda (62.9% kontra 33.5%; $p < 0.0001$). Madankollu, dan ir-riżultat għandu jittiehed b'kawtela billi l-eżami tal-effetti ta' mitotane ma kienx l-endpoint primarju tal-istudju.

Mitotane jikkawża wkoll stat ta' insuffiċjenza adrenali li twassal biex ma jidhirx aktar is-sindromu Cushing f'pazjenti b'karċinoma adrenali li tnixxi u li tirrikjedi terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni.

Popolazzjoni pedjatrika

L-informazzjoni klinika tiġi prinċipalment minn prova prospettiva (n=24 pazjenti) fit-tfal u adoloxxenti ta' età fid-dijanjozi minn 5 xhur sa 16-il sena (età medjana, 4 snin) li kellhom tumur primarju li ma setax jitneħħa jew li kellhom tumur li reġa' tfaċċa jew marda metastatika; il-biċċa l-kbira tat-tfal (75 %) kellhom sintomi endokrinali. Mitotane ingħata waħdu jew flimkien ma' kemoterapija ma' diversi prodotti. Globalment, l-intervall mingħajr mard kien ta' 7 xhur (2 sa 16-il xahar). Kien hemm 40 % tal-każijiet fejn it-tumur fit-tfal reġa' tfaċċa; ir-rata ta' sopravivenza ta' hames snin kienet ta' 49 %.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fi studju li sar fuq 8 pazjenti b'karċinoma adrenali li ngħataw 2 sa 3 g kuljum ta' mitotane, instabet korrelazzjoni ta' sinifikat għoli bejn il-konċentrazzjoni ta' mitotane fil-plażma u d-doża totali ta' mitotane. Il-konċentrazzjoni ta' mitotane mixtieqa fil-plażma (14 mg/L) intlaħqet fil-pazjenti kollha fi 3 sa 5 xhur u d-doża totali varjat bejn 283 u 387 g (valur medjan: 363 g). Il-limitu ta' 20 mg/L intlaħaq b'ammonti kumulattivi ta' mitotane ta' bejn wieħed u ieħor 500 g. Fi studju ieħor, 3 pazjenti b'karċinoma adrenali ngħataw Lysodren skond protokoll preċiż li jippermetti l-introduzzjoni mgħaġġla ta' doża għolja jekk il-prodott ikun ittollerat tajjeb: 3 g (bħala 3 dożi) fl-ewwel ġurnata, 4.5 g fit-tieni ġurnata, 6 g fit-tielet ġurnata, 7.5 g fir-raba' ġurnata u 9 g fil-hames ġurnata. Din id-doża ta' Lysodren tkomplet jew tnaqqset skond l-effetti sekondarji u l-livelli ta' mitotane fil-plażma. Kien hemm korrelazzjoni lineari pożittiva bejn id-doża kumulattiva ta' Lysodren u l-livelli ta' mitotane fil-plażma. F'żewġ pazjenti minn tlieta, livelli fil-plażma ta' aktar minn 14 mg/L intlaħqu fi hmistax-il ġurnata u f'wieħed minnhom livelli oġhla minn 20 mg/L intlaħqu f'madwar 30 ġurnata. Fiż-żewġ studji, f'xi pazjenti, il-livelli ta' mitotane fil-plażma komplew jogħlew minkejja li nżammet l-istess jew tnaqqset id-doża ta' kuljum ta' mitotane.

Distribuzzjoni

L-informazzjoni mill-awtopsji tal-pazjenti turi li mitotane jinstab f'hafna mit-tessuti tal-ġisem, bix-xaham bħala s-sit primarju tal-ħażna.

Bijotrasformazzjoni

Studji tal-metaboliżmu fil-bniedem identifikaw l-aċidu korrespondenti, 1,1-(o,p'-dichlorodiphenyl) acetic acid (o,p'-DDA), bħala l-metabolit maġġuri li jiċċirkola, flimkien ma' kwantitajiet iżgħar tal-analogu 1,1-(o,p'-dichlorodiphenyl)-2,2 dichloroethene (o,p'-DDE) ta' mitotane. Ma nstabx mitotane mhux mibdul fil-bile jew fl-awrina, fejn l-o,p'-DDA tippredomina, flimkien ma' diversi metaboliti idrossilati tiegħu. Għal induzzjoni b'cytochrome P450, ara s-sezzjoni 4.5.

Eliminazzjoni

Wara li ngħata minn ġol-vina, 25% tad-doża tneħħiet mill-ġisem bħala metaboliti fi żmien 24 siegħa. Meta titwaqqaf il-kura b'mitotane, jiġi merħi bil-mod mis-siti ta' ħażna fix-xaham, li jwassal għal half-lives terminali li jvarjaw minn 18 sa 159 ġurnata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar it-tossicità generali ta' mitotane huwa limitat.

Ma sarux studji dwar l-effet tossiku ta' mitotane fuq ir-riproduzzjoni. Madankollu, dichlorodiphenyltrichlorethane (DDT) u analogi bifenali poliklorinati oħrajn huma magħrufin li għandhom effetti negattivi fuq il-fertilità, tqala u żvilupp, u wieħed jistenna li mitotane jkollu dawn il-karatteristiċi.

Il-potenzjal genotossiku u karċinogeniku ta' mitotane għadu ma ġiex investigat.

6 TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maize starch
Microcrystalline cellulose (E 460)
Macrogol 3350
Silica colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara li jinfetah: sena.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun HDPE kwadru, abjad u opak b'kamin fuq il-ħalq li fih 100 pillola.
Daqs tal-pakkett ta' flixxun wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi manigġat minn persuni oħra hlief il-pazjent u min qed jieħu ħsiebu/ha u speċjalment mhux minn nisa tqal. Dawk li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jilbsu ingwanti li jintremew wara li jintmissu l-pilloli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/273/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' April 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' April 2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
L-Italja

jew

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

**KARTUNA TA' BARRA
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lysodren 500 mg pilloli
mitotane

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 500 mg ta' mitotane.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola.
Flixkun ta' 100 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.
Għandu jintmiss biss minn pazjenti, jew minn persuni li jagħtu l-kura jekk ikunu liebsin ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara li jinfetaħ: sena

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-kontenitur oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/273/001

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lysodren *(Il-Braille japplika għall-kartuna ta' barra biss)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Lysodren ta' 500 mg pilloli mitotane

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kelem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Dejjem żomm miegħek il-Kartuna tal-Pazjent Li Qed Jiehu Lysodren li hija inkluża fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Lysodren u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lysodren
3. Kif għandek tiehu Lysodren
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lysodren
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lysodren u għalxiex jintuża

Lysodren huwa medicina antitumorali.

Din il-medicina tintuża għall-kura tas-sintomi ta' tumuri malinni avvanzati li ma jistgħux jitneħħew kirurgikament, metastatiċi jew rikorrenti tal-glandoli adrenali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lysodren

Tihux Lysodren:

- jekk inti allergiku għal mitotane jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda'. Ma tistax tredda' meta tkun qed tiehu Lysodren.
- jekk qed tircievi kura b'medicini li fihom spironolactone (ara "Medicini oħra u Lysodren").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Lysodren.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk xi punt minn dawn japplika għalik:

- jekk għandek korriment (xokk, trawma severa), infezzjoni jew jekk għandek xi marda waqt li qed tiehu Lysodren. Għid lit-tabib tiegħek minnufih, u huwa jiddeciedi għandekx twaqqaf il-kura temporanjament.
- jekk tbat i minn xi problema tal-fwied: Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi sinjal jew sintomu minn dawn li ġejjin ta' problemi tal-fwied matul il-kura b'Lysodren: ħakk, għajnejn sofor jew ġilda safra, awrina skura, u uġiġ jew skumdità fil-parti tal-lemin ta' fuq taż-żona tal-istonku. It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u waqt il-kura b'Lysodren, u kif klinikament indikat.
- jekk għandek problemi severi bil-kliewi
- jekk qed tuża xi medicina msemija taht (ara "Medicini oħra u Lysodren")
- jekk għandek problemi ġinekologiċi bħal tnixxija ta' demm u/jew uġiġ pelviku.

Din il-medicina ma għandhiex tintmiss minn persuni għajr il-pazjent u minn dawk li jkunu qegħdin jagħtuh il-kura, b' mod speċjali ma għandhiex tintmiss minn nisa tqal. Dawk li jipprovdu l-kura għandhom jilbsu ingwanti li jintremew wara l-użu meta jkunu qegħdin imissu l-pilloli.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik b'riċetta xi trattament ormonali (sterojdi) waqt li tkun qed tieħu Lysodren.

Dejjem zomm il-Karta għall-Pazjent ta' Lysodren li hija inkluża fit-tmiem ta' dan il-fuljett.

Mediċini oħra u Lysodren

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi medicina oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Ma għandekx tuża Lysodren ma' mediċini li fihom spironolactone, spiss użat bħala diuretiku għal mard tal-qalb, fwied jew kliewi.

Lysodren jista' jinterferixxi ma' diversi mediċini oħra. Għalhekk għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tuża mediċini li fihom xi sustanza attiva minn dawn li ġejjin:

- warfarin jew xi antikoagulant ieħor (sustanzi li jraqu d-demm), użati biex jimpedixxu l-emboli tad-demm. Id-doża tal-antikoagulant tiegħek jista' jkollha bżonn ta' aġġustament.
- antiepilettiċi
- rifabutin jew rifampicin, użati biex jikkuraw it-tuberkolozi
- griseofulvin, użat fil-kura ta' infezzjonijiet fungali
- preparazzjonijiet erbali li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- Sunitinib, etoposide: biex jikkura l-kanċer

Lysodren ma' ikel u xorb

Preferibbilment, Lysodren għandu jittiehed ma' ikliet li jkun fihom hafna xaħam bħall-halib, ċikkulata, żejt.

Tqala, treddiġ u fertilità

Lysodren jista' jagħmel ħsara lill-fetu. Jekk inti tqila jew qiegħda tippjana li tinqabad tqila, għid lit-tabib tiegħek. Jekk inti tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul il-kura b'Lysodren u anki wara li tieqaf tieħu din il-kura. Hu parir mingħand it-tabib tiegħek.

Ma għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Lysodren u anki wara li twaqqfu. Hu parir mingħand it-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Lysodren għandu effett qawwi hafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Hu parir mingħand it-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tieħu Lysodren

Dejjem għandek tieħu Lysodren skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża u skeda

Id-doża normali tal-bidu għall-adulti hija ta' 2 sa 3 g (4 sa 6 pilloli) kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jibda kura b' doži iktar qawwjin bħal 4 sa 6 g (8 sa 12-il pillola)

Sabiex isir jaf liema hija l-aħjar doża għalik, it-tabib tiegħek se jjer jimmonitorja l-livelli ta' Lysodren f' demmek. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaflek il-kura b'Lysodren temporanjament jew li jnaqqaslek id-doża jekk thoss xi effetti mhux mixtieqa.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti Id-doża tal-bidu ta' kuljum ta' Lysodren hija 1.5 sa 3.5 g/m² tal-wieċ tal-ġisem (dan jiġi kkalkulat mit-tabib tiegħek skond il-piż u d-daqs tat-tifel/tifla). L-esperjenza fil-pazjenti f'dan il-grupp ta' età hija limitata ferm.

Metodu ta' kif jingħata

Għandek tibra' l-pilloli ma' tazza ilma matul ikliet li jkun fihom ħafna xaħam. Tista' taqşam it-tehid tad-doża totali ta' kuljum f'żewġ jew tliet drabi.

Jekk tieħu Lysodren aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk aċċidentalment tieħu aktar Lysodren milli suppost jew jekk xi ħadd mit-tfal bela' xi ftiit aċċidentalment.

Jekk tinsa tieħu Lysodren

Jekk aċċidentalment insejt tieħu doża, hu d-doża skedata li jmiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- Insufficjenza adrenali: għeja kbira, uġiġħ addominali, nawsja, remettar, dijarea, konfużjoni
- Anemija: sfurija kutanja, għeja muskolari, disturbi fi-nifs, vertigo speċjalment meta tqum bil-wieqfa
- Indeboliment fil-fwied: sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, ħakk, nawsja, dijarea, għeja kbira, awrina skura
- Disturbi newroloġiċi: disturbi fil-moviment u fil-koordinazzjoni, sensazzjonijiet anormali bħal meta jorqdulek partijiet minn ġismek, telf ta' memorja, diffikultà fil-koncentrazzjoni, diffikultà biex titkellem, vertigo

Dawn is-sintomi jistgħu jikxfu kumplikazzjonijiet li għalihom tista tkun xierqa medikazzjoni speċifika.

Effetti sekondarji li jistgħu jsehħu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġejjin:

- komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10
- komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10
- mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli

Effetti sekondarji komuni ħafna

- rimettar, nawsja (thossok ma tiflaħx), dijarrea, uġiġħ ta' żaqq
- nuqqas ta' aptit
- sensazzjonijiet anormali bħal meta jorqdulek partijiet minn ġismek
- disturbi fil-moviment u fil-koordinazzjoni, vertigo, konfużjoni
- ħedla, għeja, dgħjufija fil-muskoli (għeja tal-muskoli matul sforz)
- infjammazzjoni (nefha, shana, uġiġħ) tal-mukoża, raxx tal-ġilda
- disturbi fid-demm (titwil tal-ħin ta' fsada)
- zieda fil-kolesterol, trigliceridi (xaħmijiet) u enzimi tal-fwied (f'testijiet tad-demm)
- tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli tad-demm bojod
- żvilupp żejjed tas-sider fl-irġiel
- insufficjenza adrenali

Effetti sekondarji komuni

- sturdament, uġiġħ ta' ras

- disturbi periferali fis-sistema nervuża: assoċjazzjoni ta' disturbi sensorji, dgħjufija muskolari u atrofiġja, tnaqqis fir-riflessi tat-tendini u sintomi vażomotorili bħal fwawar sħan, għaraq u disturbi waqt l-irqad)
- indeboliment mentali (bħal telfien fil-memorja, diffikultà fil-konċentrazzjoni)
- disturbi fil-movimenti
- tnaqqis fiċ-ċelloli l-homor tad-demem (anemija, b'sintomi bħalma huma sfurija tal-ġilda u għeja), tnaqqis fil-plejtlits tad-demem (jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal tbengil u fsada)
- epatite (awto-immuni) (tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn, awrina kulur skur)
- diffikultà biex tikkordina l-muskoli

Frekwenza Mhux Magħrufa

- deni
- uġiġħ ġenerali
- fwawar, pressjoni tad-demem għolja jew baxxa, thossok stordut/vertigo meta tqum bil-wieqfa f'daqqa
- žieda fil-produzzjoni tal-bżieq
- disturbi fl-għajnejn: indeboliment fil-viżta, viżta mċajpra, viżta doppja, distorsjoni tal-immagni, lment minn dawl qawwi
- infezzjoni fungali
- ħsara fil-fwied (tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn, awrina kulur skur)
- livelli iktar baxxi ta' aċidu uriku f'testijiet tad-demem
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina b'demm
- preżenza ta' demm fl-awrina, preżenza ta' proteini fl-awrina
- disturb fil-bilanċ
- distorsjoni tas-sens tat-togħma
- indigestjoni indebolita
- makroċesti ovarji (b'sintomi bħal uġiġħ pelviku, tnixxija ta'demm)
- androstenedjon imnaqqas (prekursur tal-ormoni sesswali) f'testijiet tad-demem fin-nisa
- testosteron imnaqqas (ormon sesswali) f'testijiet tad-demem fin-nisa
- globulina li tgħaqqad l-ormon sesswali (proteina li tgħaqqad l-ormoni tas-sess) ždiedet fit-testijiet tad-demem
- testosteron ħieles imnaqqas (ormon sesswali) f'testijiet tad-demem fl-irġiel
- ipogonadiżmu fl-irġiel (b'sintomi bħal żvilupp żejjed tas-sider, tnaqqis fil-libido, disfunzjoni erettile, disturbi fil-fertilità)
- reazzjonijiet allergiċi, ħakk

Fi tfal u adoloxxenti, ġew osservati problemi fit-tirojde, nuqqas ta' avvanz newro psikoloġiku, nuqqas ta' żvilupp fid-daqs u każ wiehed ta' enċefalopatija. Barra minn hekk, ġew osservati xi sinjali ta' bidliet ormonali (bħal żvilupp żejjed tas-sider fl-irġiel u fsada vaginali u/jew żvilupp bikri tas-sider fin-nisa).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lysodren

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħzen fil-pakkett oriġinali. Wara li jinfetaħ: sena

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u i-flixkun wara JIS.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-mediċini ċitotossiċi.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lysodren

- Is-sustanza attiva hi mitotane. Kull pillola fiha 500 mg ta' mitotane.
- Is-sustanzi l-oħra huma lamtu tal-qamħirrun, microcrystalline cellulose (E 460), macrogol 3350 u silica colloidal anhydrous.

Kif jidher Lysodren u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Lysodren huma bojod, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, tondu u b'linja mnaqqxa fuqhom. Lysodren jiġi fi fliexken tal-plastik ta' 100 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Franza

Manifattur

Latina Pharma S.p.A.
Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
L-Italja

jew

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
76-78, avenue du Midi
63800 COURNON D'Auvergne
FRANZA

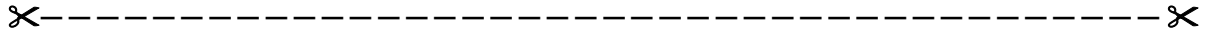
Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ZEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.



IL-KARTUNA TAL-PAZJENT LI QED JIEHU LYSODREN

| | |
|--|--|
| <p>Jiena qed nirċievi kura b'Lysodren (mitotane)</p> <p>Jista' jaqbadni insufficjenza adrenali akuta</p> <p>F'każ ta' emerġenza, għandhom jittiehdu miżuri adegwati ta' prekawzjoni</p> | <p>Isem it-tabib tiegħi huwa:</p> <p>.....</p> <p>Tel:</p> <p>Għal informazzjoni dwar il-prodott, jekk jogħġbok ikkuntattja lil: <i>HRA Pharma Rare Diseases</i> <i>Tel: + 33 1 40 33 93 14</i> <i>Medinfo-rd@hra-pharma.com</i></p> |
|--|--|