

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lysodren 500 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg mitotanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, dwuwypukłe, karbowane tabletki.

Z linią podziału na połowę po jednej stronie i odcisniętym „BL” nad „L1” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy (ACC, ang. adrenocortical carcinoma) (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową).

Działanie produktu Lysodren w niewydzielającym raku kory nadnerczy nie zostało ustalone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte, a następnie kontrolowane przez odpowiednio doświadczonego specjalistę.

Dawkowanie

Leczenie u dorosłych należy rozpocząć od dawki 2-3 g mitotanu na dobę, a następnie stopniowo zwiększać (np. w odstępach dwutygodniowych), aż do osiągnięcia stężenia w osoczu 14-20 mg/l (okno terapeutyczne).

Jeśli konieczne jest szybkie złagodzenie silnych objawów zespołu Cushinga, należy rozpocząć leczenie od dawki początkowej 4 – 6 g na dobę i szybciej dokonywać zwiększenia dawki (np. co tydzień). Na ogół nie zaleca się podawania dawki początkowej większej niż 6 g/dobę

Dostosowanie dawki, monitorowanie oraz przerwanie leczenia

Celem dostosowania dawki, jest osiągnięcie okna terapeutycznego (stężenia mitotanu w osoczu 14-20 mg/l), co zapewnia optymalną skuteczność produktu Lysodren przy zachowaniu dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa. Istnieją pewne dane sugerujące, że stężenie mitotanu w osoczu przekraczające 14 mg/l może powodować zwiększenie skuteczności (patrz punkt 5.1). Stężenia mitotanu w osoczu powyżej 20 mg/l mogą mieć związek z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, bez dalszych korzyści pod względem skuteczności, z tego powodu tego stężenia nie należy przekraczać. Należy więc kontrolować stężenia mitotanu w osoczu, w celu optymalnego dostosowania dawki produktu Lysodren i uniknięcia osiągania stężeń toksycznych. W celu uzyskania dalszych informacji na temat testowania próbek należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym, posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub jego lokalnym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie na podstawie monitorowania stężenia mitotanu w osoczu i tolerancji klinicznej leku, aż do osiągnięcia stężeń mitotanu w osoczu w zakresie okna terapeutycznego 14-20 mg/l. Docelowe stężenie w osoczu jest na ogół osiągane w okresie 3 do 5

miesiący.

Zaleca się wykonywanie pomiarów mitotanu w osoczu po każdej zmianie dawkowania, w niewielkich przedziałach czasowych (np. co dwa tygodnie), aż do ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej. Oznaczanie stężenia leku w osoczu należy wykonywać częściej (np. co tydzień), jeśli zastosowano wysoką dawkę początkową. W czasie dostosowywania dawki należy uwzględnić fakt, że zmiana dawki nie wywołuje natychmiastowej modyfikacji stężenia mitotanu w osoczu (patrz punkt 4.4). Ponadto, ze względu na kumulację leku w tkankach, po ustaleniu dawki podtrzymującej kontrola stężenia mitotanu w osoczu powinna być przeprowadzana regularnie (np. co miesiąc).

Regularna kontrola (np. co dwa miesiące) stężenia mitotanu w osoczu jest również konieczna po przerwaniu terapii. Leczenie można wznowić, kiedy stężenie mitotanu w osoczu będzie się mieściło pomiędzy 14 a 20 mg/l. Ze względu na przedłużony okres półtrwania, wysokie stężenie leku w osoczu po przerwaniu leczenia może utrzymywać się tygodniami.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak neurotoksyczność, konieczne może być tymczasowe przerwanie stosowania leku. W przypadku łagodnej toksyczności dawkę należy zmniejszyć do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej.

Leczenie produktem Lysodren należy kontynuować tak długo, jak długo widoczne są korzyści kliniczne. Jeśli nie zostaną zaobserwowane korzyści kliniczne po 3 miesiącach przyjmowania dawki optymalnej, leczenie należy przerwać na stałe.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci jest ograniczone.

Dawkowanie mitotanu u dzieci nie zostało dobrze określone, ale wydaje się być równoważne dawkowaniu dla pacjentów dorosłych po skorygowaniu o wielkość powierzchni ciała.

U dzieci i młodzieży leczenie należy rozpoczynać od dawki 1,5 do 3,5 g/m² powierzchni ciała/dobę, aż do osiągnięcia dawki 4 g/m² powierzchni ciała/dobę. Stężenia mitotanu w osoczu należy kontrolować tak, jak u pacjentów dorosłych, ze szczególną uwagą, w przypadku osiągnięcia stężenia w osoczu na poziomie 10 mg/l, ponieważ może dojść do szybkiego wzrostu stężenia w osoczu. Dawkę po 2 lub 3 miesiącach można zmniejszać w zależności od stężenia mitotanu w osoczu lub w przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma doświadczenia związanego ze stosowaniem mitotanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, a więc dane są niewystarczające, aby zalecać odpowiednie dawkowanie w tej grupie pacjentów. Ponieważ metabolizm mitotanu przebiega głównie w wątrobie, można spodziewać się zwiększenia stężenia produktu w osoczu w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania mitotanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby należy zachować ostrożność oraz należy monitorować parametry czynności wątroby. Zwłaszcza w tej grupie pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia mitotanu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem mitotanu w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, więc dane są niewystarczające, aby zalecać odpowiednie dawki w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania mitotanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek należy zachować ostrożność. Zwłaszcza w tej grupie pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia mitotanu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem mitotanu u pacjentów w podeszłym wieku, więc dane są niewystarczające, aby zalecać odpowiednie dawki w tej grupie pacjentów. Należy zachować ostrożność oraz często monitorować stężenie mitotanu w osoczu u tych pacjentów.

Sposób podawania

Całkowitą dawkę dobową można podzielić na dwie lub trzy dawki, w zależności od wygody pacjenta. Tabletki należy przyjmować z wysokotłuszczowym posiłkiem i popijać szklanką wody (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów, aby nie przyjmowali tabletek noszących ślady uszkodzeń, zaś opiekunów, by nosili rękawiczki ochronne podczas podawania leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

Jednoczesne stosowanie ze spironolaktonem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia: przed rozpoczęciem podawania mitotanu, należy usunąć chirurgicznie największą możliwą ilość tkanki nowotworowej z dużych ognisk przerzutowych, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zawału lub krwotoku w tkance nowotworowej na skutek szybkiego cytotoksycznego działania mitotanu.

Ryzyko niewydolności kory nadnerczy: u wszystkich pacjentów z guzem nieczynnym hormonalnie oraz u 75% pacjentów z guzem czynnym hormonalnie obserwowano objawy niewydolności kory nadnerczy. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć leczenie substytucyjne steroidami. W celu ustalenia optymalnego dawkowania steroidów należy oznaczyć stężenie wolnego kortyzolu i kortykotropiny (ACTH), gdyż mitotan zwiększa stężenie osoczowe białek wiążących steroidy (patrz punkt 4.8). Niedobór glikokortykoidów występuje częściej, ale niedobór mineralokortykoidów może być również obserwowany i może być konieczne odpowiednie dostosowanie substytucji steroidów.

Wstrząs, ciężki uraz lub infekcja: w przypadku wstrząsu, ciężkiego urazu lub infekcji należy przerwać tymczasowo leczenie mitotaniem, ponieważ zasadniczym jego działaniem jest supresja kory nadnerczy. W tej sytuacji należy podawać egzogenne steroidy, gdyż po supresji gruczoł nadnerczowy może rozpocząć wydzielanie steroidów z opóźnieniem. Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy pacjenci powinni zostać pouczeni, że w razie wystąpienia urazu, zakażenia lub innej współwystępującej choroby muszą skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni mieć przy sobie kartę pacjenta leczonego produktem Lysodren załączoną do ulotki informacyjnej. Karta zawiera informację, że pacjent jest zagrożony niewydolnością kory nadnerczy i w związku z tym w nagłych wypadkach należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Monitorowanie stężenia osoczowego: stężenie mitotanu w osoczu powinno być monitorowane w celu dostosowania dawki mitotanu. Jest to szczególnie zalecane wtedy, gdy stosowanie dużych dawek początkowych uważa się za niezbędne w celu osiągnięcia skutecznych stężeń (okna terapeutycznego) między 14 mg/l a 20 mg/l i uniknięcia określonych działań niepożądanych (patrz punkt 7). W celu uzyskania dalszych informacji na temat testowania próbki należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym, posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub jego lokalnym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby: nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie mitotanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Podczas podawania mitotanu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek należy zachować ostrożność. Monitorowanie stężenia osoczowego jest szczególnie zalecane (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych mitotaniem zaobserwowano hepatotoksyczność. Zaobserwowano przypadki

uszkodzenia wątroby (wątrobowokomórkowe, cholestatyczne i mieszane) oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Należy okresowo monitorować wyniki testów czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginianowa [AspAT], stężenie bilirubiny oraz fosfatazy alkalicznej [ALP]), szczególnie podczas pierwszych miesięcy leczenia lub w razie konieczności zwiększenia dawki. Jeśli aktywność AspAT i (lub) AlAT wzrośnie > 5 GGN, lub ALP lub bilirubiny > 2 GGN, istnieje ryzyko uszkodzenia lub niewydolności wątroby. W takim przypadku należy przerwać leczenie lekiem Lysodren. Leczenie można wznowić według uznania lekarza, w zależności od ciężkości zdarzenia i stanu klinicznego pacjenta.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Niezależnie od dawki produktu leczniczego Lysodren, należy regularnie monitorować poziom triglicerydów, zwłaszcza u pacjentów z dyslipidemią lub ryzykiem jej wystąpienia (takich jak zespół metaboliczny, nadużywanie alkoholu, dieta wysokotłuszczowa...). Terapia obniżająca poziom triglicerydów i przerwanie stosowania produktu leczniczego Lysodren mogą być rozważane w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii, ponieważ jest ona potencjalną przyczyną ostrego zapalenia trzustki.

Kumulacja tkankowa mitotanu: mitotan jest magazynowany w tkance tłuszczowej, pełniąc rolę rezerwuaru substancji czynnej, z czym wiąże się przedłużony okres półtrwania leku oraz możliwe gromadzenie się mitotanu. Z tego powodu pomimo podawania stałej dawki, stężenie mitotanu w osoczu może wzrastać. Dlatego należy monitorować stężenie mitotanu w osoczu (np. co dwa miesiące) także po przerwaniu leczenia, gdyż może dojść do wydłużonego uwalniania mitotanu. Ostrożność i ściśle monitorowanie stężenia mitotanu w osoczu są szczególnie zalecane w przypadku leczenia pacjentów z nadwagą i pacjentów u których w ostatnim czasie doszło do utraty masy ciała.

Ośrodkowy układ nerwowy: długotrwałe, nieprzerwane stosowanie dużych dawek mitotanu może doprowadzić do odwracalnego uszkodzenia mózgu oraz zaburzenia jego czynności. W regularnych odstępach czasu należy przeprowadzać badania neurologiczne i psychologiczne, zwłaszcza wtedy, gdy stężenie mitotanu w osoczu jest większe niż 20 mg/l (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leczenie mitotanem może wpływać na wszystkie rodzaje komórek krwi. Podczas leczenia mitotanem często zgłaszano przypadki leukopenii (w tym także neutropenii), anemii i trombocytopenii (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia mitotanem należy kontrolować liczbę czerwonych i białych komórek krwi oraz płytek krwi.

Czas krwawienia: u pacjentów stosujących mitotan zaobserwowano wydłużony czas krwawienia. U niektórych pacjentów czas krwawienia in vitro może być prawidłowy, ale z patologiczną agregacją płytek krwi wywołaną przez difosforan adenozyiny (ADP). Należy to wziąć pod uwagę, gdy rozważa się zabieg chirurgiczny (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe – warfaryna i pochodne kumaryny: podczas podawania mitotanu pacjentom leczonym pochodnymi kumaryny należy dokładnie monitorować pacjentów w celu wykrycia konieczności zmiany wymagań dotyczących wielkości dawek leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5)

Substancje metabolizowane przy udziale cytochromu P-450 i częściowo cytochromu 3A4: mitotan indukuje enzymy wątrobowe, wobec czego powinien on być stosowany z rozważą, jeżeli w tym samym czasie przyjmowane są produkty lecznicze, na które wpływa metabolizm wątrobowy (patrz punkt 4.5)

Kobiety przed menopauzą: obserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych makrotorbieli jajnika w tej populacji. Makrotorbiele jajników mogą dawać objawy (np. ból lub dyskomfort w miednicy, krwawienie z dróg rodnych lub zaburzenia miesiączkowania) lub być bezobjawowe. Zgłaszano pojedyncze przypadki powikłanych torbieli (skręt przydatków i pęknięcie torbieli krwotocznej). Obserwowano poprawę po odstawieniu mitotanu. Kobietom należy zalecić, aby zasięgnęły porady medycznej, jeśli pojawią się u nich objawy ginekologiczne, takie jak krwawienie i (lub) ból miednicy. U kobiet przed menopauzą leczonych mitotanem zaleca się okresowe monitorowanie ultrasonograficzne jajników.

Dzieci i młodzież: podczas stosowania mitotanu u dzieci i młodzieży obserwowane jest opóźnienie neuropsychologiczne. W takich przypadkach należy ocenić czynność tarczycy w celu rozpoznania możliwego zaburzenia czynności tarczycy związanego ze stosowaniem mitotanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spironolakton: mitotanu nie wolno podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi spironolakton, ponieważ mogą one blokować działanie mitotanu (patrz punkt 4.3)

Leki przeciwzakrzepowe – warfaryna i pochodne kumaryny: zaobserwowano, że mitotan przyspiesza metabolizm warfaryny poprzez indukowanie mikrosomalnych enzymów wątrobowych, co prowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na warfarynę. Należy dokładnie monitorować pacjentów w celu wykrycia konieczności zmiany wielkości dawek leków przeciwzakrzepowych podczas podawania mitotanu pacjentom leczonym pochodnymi kumaryny.

Substancje metabolizowane przy udziale cytochromu P-450: mitotan wykazuje działanie indukujące enzymy cytochromu P-450. W związku z tym stężenie osoczowe substancji metabolizowanych przez cytochrom P-450 może ulegać zmianom. Ze względu na brak informacji o poszczególnych izoenzymach P-450 zaangażowanych w ten proces, należy zachować rozwagę podczas równoczesnego przepisywania innych substancji czynnych metabolizowanych tą samą drogą, między innymi leków przeciwdrgawkowych, ryfabutyry, ryfampicyny, gryzeofulwiny oraz ziół takich jak dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). W szczególności wykazano, że mitotan posiada wpływ indukcyjny na cytochrom 3A4. Z tego względu stężenia osoczowe substancji metabolizowanych przez cytochrom 3A4 mogą zostać zmienione. Należy zachować rozwagę podczas równoczesnego przepisywania substancji czynnych metabolizowanych tą samą drogą, między innymi sunitynib, etopozyd i midazolam, a dawkę należy dostosować w razie potrzeby w przypadku jednoczesnego podawania z mitotanem. Indukcja enzymów prawdopodobnie utrzyma się po zaprzestaniu leczenia mitotanem..

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy: w dużych stężeniach mitotan może wywoływać objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Chociaż niedostępne są szczegółowe dane na temat farmakodynamiki interakcji mitotanu w ośrodkowym układzie nerwowym, należy jednak o tym pamiętać przepisując mitotan równocześnie ze środkami działającymi uspokajająco.

Produkty wysokotłuszczowe: z danych dotyczących różnych produktów zawierających mitotan wynika, że podawanie go z pokarmem wysokotłuszczowym nasila jego wchłanianie.

Białka wiążące hormony: mitotan wywołuje zwiększenie stężenia osoczowego białek wiążących hormony (np. białka wiążące hormony płciowe (SHBG) oraz białka wiążące kortykosteroidy (CBG)). Należy wziąć to pod uwagę podczas interpretacji wyników oznaczania hormonów i może prowadzić do ginekomastii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane oparte o ograniczoną ilość przypadków stosowania mitotanu w okresie ciąży wykazują nieprawidłowości w nadnerczach u płodu ludzkiego. Mitotan wykryto w krwi pępowinowej płodu. Kobiety w ciąży powinny zostać poinformowane o ryzyku dla płodu. Mitotan nie był oceniany w badaniach reprodukcyjnych na zwierzętach. Badania na zwierzętach przeprowadzone z podobnymi substancjami wykazały ich toksyczne działanie w zakresie reprodukcji (patrz punkt 5.3). Lysodren nie jest zalecany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz po przerwaniu leczenia, tak długo jak stężenia osoczowe mitotanu są wykrywalne, co może

wymagać kilku miesięcy. Należy również brać pod uwagę przedłużoną eliminację mitotanu z organizmu człowieka po odstawieniu produktu Lysodren (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

Z powodu lipofilnych właściwości mitotanu jest prawdopodobne, że przenika on do mleka matki. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie przyjmowania mitotanu oraz po przerwaniu leczenia, tak długo jak stężenia osoczowe mitotanu są wykrywalne (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lysodren wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci ambulatoryjni powinni zostać poinformowani o powstrzymaniu się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z doniesień literaturowych (głównie badania retrospektywne). Ponad 80% pacjentów stosujących mitotan wykazało przynajmniej jeden rodzaj działań niepożądanych. Poniższe działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz układów i narządów. Częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Układ / Narząd	Działanie niepożądane		
	<i>Bardzo częste</i>	<i>Częste</i>	<i>Nieznane</i>
<i>Zakażenia i infestacje</i>			Oportunistyczne zakażenia
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Leukopenia Przedłużony czas krwawienia	Niedokrwistość Trombocytopenia	
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>			Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego</i>	Niewydolność nadnerczy		Zaburzenia tarczycy Hipogonadyzm (u mężczyzn)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Utrata apetytu Hipercholesterolemia Hipertriglicydemia		Hipourykemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Splątanie		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ataksja Parestezje Zawroty głowy Senność	Upośledzenie umysłowe Polineuropatia Zaburzenia ruchu Zawroty głowy Ból głowy	Zaburzenia równowagi
<i>Zaburzenia oka</i>			Zwyrodnienie plamki Uszkodzenie siatkówki Podwójne widzenie Zmętnienia soczewki Zaburzenie widzenia Niewyraźne widzenie

<i>Zaburzenia naczyń</i>			Nadciśnienie Niedociśnienie ortostatyczne Nagłe zaczerwienienia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie śluzówki Wymioty Biegunka Nudności Dyskomfort w nadbrzuszu		Nadmierne wydzielanie śliny Zaburzenia odczuwania smaku Niestrawność
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby (komórkowe/cholestatyczne/mieszane)
<i>Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej</i>	Wysypka skórna		Świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Oslabienie siły mięśniowej		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz Białkomocz
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i>	Ginekomastia		Makrotorbiele jajnika
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Astenia		Bardzo wysoka gorączka Uogólniony ból
<i>Wyniki badań laboratoryjnych</i>	Podwyższone stężenie cholesterolu we krwi Podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi		Obniżenie stężenia kwasu moczowego we krwi Obniżenie stężenia androstenedionu we krwi (u kobiet) Obniżenie stężenia testosteronu we krwi (u kobiet) Podwyższenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe Obniżenie stężenia wolnego testosteronu we krwi (u mężczyzn) Zwiększenie stężenia globuliny wiążącej kortykosteroidy Zwiększenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit są zgłaszane najczęściej (10 do 100% pacjentów), i są one odwracalne po zmniejszeniu dawki. Niektóre z tych zaburzeń (jadłowstręt) mogą być początkową oznaką zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują u około 40% pacjentów. Inne objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego zostały opisane w literaturze i są to, np. zaburzenia pamięci, agresja, ośrodkowy zespół przedsionkowy, dyzartria lub zespół Parkinsona. Poważne działania niepożądane związane są z ekspozycją na dawkę skumulowaną i najczęściej

występują, gdy stężenie mitotanu w osoczu wynosi lub jest większe niż 20 mg/l. Po dużych dawkach oraz długotrwałym stosowaniu może dojść do zaburzeń czynności mózgu. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego wydają się być odwracalne po odstawieniu mitotanu i zmniejszeniu stężenia leku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Wysypki skórne, które obserwowano u 5 do 25% pacjentów wydają się być niezależne od dawki.

Leukopenię obserwowano u 8 do 12% pacjentów. Częstym objawem wydaje się być wydłużony czas krwawienia (90% przypadków), chociaż nie poznano jeszcze dokładnego mechanizmu tego działania, a jego związek ze stosowaniem mitotanu lub z istniejącą chorobą jest niepewny. Należy jednak wziąć ten fakt pod uwagę, gdy rozważa się przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.

Aktywność enzymów wątrobowych (gamma-glutamylotranspeptydaza, aminotransferaza, i fosfataza zasadowa) jest często podwyższona. Aktywność enzymów wątrobowych zwykle normalizuje się po zmniejszeniu dawki mitotanu, czasowym jego przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia. Jednakże u 7% pacjentów zgłaszano autoimmunologiczne zapalenie wątroby, przy braku innych informacji na temat mechanizmu. Obserwowano bardzo rzadko ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby (ostra niewydolność wątroby i encefalopatia wątrobową).

Hipogonadyzm: opisywano występowanie przypadków hipogonadyzmu u mężczyzn (z objawami takimi jak ginekomastia, spadek libido, zaburzenia erekcji, zaburzenia płodności).

Kobiety przed menopauzą

Opisywano łagodne makrotorbiele jajnika (z takimi objawami, jak ból miednicy krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia menstruacji, lub bezobjawowe).

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia mitotanem można zaobserwować opóźnienie neuropsychologiczne.

W celu rozpoznania potencjalnego zaburzenia czynności tarczycy wywołanego stosowaniem mitotanu należy ocenić czynność tarczycy. Podczas stosowania mitotanu można zaobserwować także niedoczynność tarczycy oraz opóźnienie wzrostu. Zaobserwowano jeden przypadek encefalopatii u dziecka pięć miesięcy po rozpoczęciu leczenia; uznano, że ten przypadek był związany z poziomem mitotanu w osoczu 34,5 mg/l. Po sześciu miesiącach poziom mitotanu w osoczu był niewykrywalny, a pacjent wyzdrowiał pod względem klinicznym.

Obserwowano objawy estrogenopodobne, takie jak ginekomastia u chłopców i rozwój piersi i (lub) krwawienie z pochwy u dziewczynek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie mitotanu może prowadzić do zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza wtedy, gdy jego stężenie w osoczu jest większe niż 20 mg/l. Nie ma sprawdzonego antidotum na przedawkowanie mitotanu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Lysodren. Pacjenta należy dokładnie obserwować, pamiętając, że zaburzenia są odwracalne, ale uwzględniając długi okres półtrwania oraz lipofilne właściwości mitotanu, należy oczekiwać, że powrót do normy może trwać kilka tygodni. Inne objawy niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na lipofilność, mitotan nie może być usuwany z organizmu za pomocą dializy.

U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka przedawkowania (tj. z niewydolnością nerek lub wątroby, otyłych lub u osób, które niedawno schudły) zaleca się zwiększenie częstości monitorowania stężenia mitotanu w osoczu (np. co dwa tygodnie).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX23

Mechanizm działania

Mitotan jest cytotoksyczną substancją czynną działającą na korę nadnerczy. Pomimo tego, że hamuje czynność kory nadnerczy nie doprowadza do zniszczenia komórek. Biochemiczny mechanizm działania nie został poznany. Dostępne dane sugerują, że mitotan modyfikuje obwodowy metabolizm steroidów, jak również bezpośrednio hamuje czynność kory nadnerczy. U człowieka podanie mitotanu powoduje zmianę metabolizmu kortyzolu prowadząc do zmniejszenia dającego się oznaczyć stężenia 17-hydroksy kortykosteroidów nawet wtedy, gdy stężenie steroidów w osoczu nie zmniejsza się. Mitotan wyraźnie zwiększa syntezę 6-beta-hydroksy cholesterolu.

Skuteczność kliniczna

Mitotan nie był badany klinicznie w obszernym programie rozwoju klinicznego. Dostępne dane pochodzą z publikacji dotyczących zastosowania mitotanu u pacjentów z nieoperacyjnym lub rakiem kory nadnerczy z przerzutami. Pod względem ogólnego współczynnika przeżycia, cztery programy badawcze z zastosowaniem mitotanu nie wykazały zwiększonej przeżywalności pacjentów, podczas gdy pięć innych programów wykazało zwiększenie współczynnika przeżycia pacjentów. Wśród badań wykazujących większy współczynnik przeżycia, trzy programy badawcze wykazały większy współczynnik u pacjentów ze stężeniem mitotanu większym niż 14 mg/l.

Stężenia mitotanu w osoczu i ich potencjalny związek ze skutecznością tego preparatu były badane w badaniu FIRM ACT, randomizowanym, prospektywnym, kontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu w grupach równoległych, porównującym skuteczność etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny plus mitotan (EDP/M) ze skutecznością streptozotocyny plus mitotan (Sz/M) jako leczenia pierwszego rzutu u 304 pacjentów. Analiza pacjentów, u których osiągnięte zostało stężenie mitotanu ≥ 14 mg/l przynajmniej jeden raz w ciągu 6 sześciu miesięcy, w porównaniu z pacjentami, u których stężenie mitotanu cały czas było <14 mg/l może sugerować, że u pacjentów ze stężeniami mitotanu w osoczu ≥ 14 mg/l mogła wystąpić poprawa stopnia kontrolowania choroby (62,9% w porównaniu z 33,5%, $p<0,0001$). Jednak ten wynik powinien być przyjmowany ostrożnie, ponieważ badanie wpływu mitotanu nie było pierwszorzędowym punktem końcowym badania.

Ponadto mitotan wywołuje stan niewydolności kory nadnerczy, który prowadzi do zaniku objawów zespołu Cushinga u pacjentów z rakiem gruczolowym kory nadnerczy. Stan taki wymaga leczenia substytucyjnego hormonami kory nadnerczy.

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne pochodzą głównie z badania prospektywnego (n=24 pacjentów) przeprowadzonego w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 5 miesięcy do 16 lat (mediana wieku: 4 lata) w chwili rozpoznania choroby, u których wykryto nieoperacyjny guz pierwotny z nawrotami lub ogniskami przerzutowymi. U większości dzieci (75%) wystąpiły objawy endokrynologiczne.

Mitotan podawano w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Ogólnie, okres remisji wynosił 7 miesięcy (2 do 16 miesięcy). U 40% dzieci obserwowano nawroty; wskaźnik pięcioletniego przeżycia wynosił 49%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniu przeprowadzonym u 8 pacjentów chorujących na raka nadnerczy leczonych dawką dobową mitotanu wynoszącą 2 do 3 g zaobserwowano wysoce znamiennej korelację pomiędzy stężeniem mitotanu w osoczu, a całkowitą dawką mitotanu. Docelowe stężenie mitotanu w osoczu (14 mg/l) osiągnięto u wszystkich pacjentów w ciągu 3 do 5 miesięcy, a całkowita dawka mitotanu wynosiła od 283 do 387 g (mediana: 363 g). Próg 20 mg/l osiągnięto dla dawek skumulowanych mitotanu o

wartości około 500 g. W innym badaniu 3 pacjentów z rakiem nadnerczy przyjmowało Lysodren zgodnie ze szczegółowym protokołem pozwalającym na szybkie włączenie dużych dawek, jeśli lek byłby dobrze tolerowany: 3 g (w 3 dawkach podzielonych) w 1. dniu, 4,5 g w 2. dniu, 6 g w 3. dniu, 7,5 g w 4. dniu i 9 g w 5. dniu. Taka dawka produktu Lysodren była kontynuowana lub zmniejszona zgodnie z nasileniem objawów niepożądanych i stężenia osoczowego mitotanu. Zaobserwowano dodatnią liniową korelację między skumulowaną dawką produktu Lysodren a stężeniem mitotanu w osoczu. U dwóch z 3 pacjentów stężenie w osoczu większe niż 14 mg/l zostało osiągnięte w ciągu 15 dni, a u jednego pacjenta 20 mg/l w ciągu około 30 dni. Ponadto, w obu programach badawczych, u niektórych pacjentów stężenie osoczowe mitotanu zwiększało się pomimo tego, że nie zwiększano dawki produktu lub dawka została zmniejszona.

Dystrybucja

Dane uzyskane w trakcie autopsji wykazują, że mitotan znajduje się w większości tkanek ciała, a w największym stopniu jest składowany w tkance tłuszczowej.

Metabolizm

Badania metabolizmu u ludzi wykazały, że głównym metabolitem obecnym w krążeniu jest kwas octowy 1,1-(o,p'-dichlorodifenylu) (o,p'-DDA) oraz mniejsze ilości analogu mitotanu 1,1-(o,p'-dichlorodifenyl)-2,2 dichloroeten. Nie wykryto zmienionego mitotanu w żółci i moczu, gdzie dominuje o,p'-DDA wraz ze swoimi hydroksylowanymi metabolitami.

Informacje o indukcji cytochromu P-450, patrz punkt 4.5.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym, 25% dawki ulegało wydaleniu w postaci metabolitów. Po odstawieniu leczenia mitotaniem, lek jest stopniowo uwalniany z magazynującej go tkanki tłuszczowej. Jego okres półtrwania mieści się w zakresie od 18 do 159 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mitotanu są ograniczone.

Mitotan nie był oceniany w badaniach toksyczności reprodukcyjnej. Jednak substancje takie jak dichlorodifenylotrichloroetan (DDT) i inne analogi polichlorowanego dwufenylu (PCB) uznano za posiadające szkodliwe działanie na płodność, ciążę oraz rozwój osobniczy. Przypuszcza się, że mitotan posiada podobne właściwości.

Genotoksyczne i rakotwórcze właściwości mitotanu nie zostały zbadane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Makrogol 3350
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kwadratowa, nieprzezroczysta biała butelka z gwintem przy wylocie wykonana z HDPE zawierająca 100 tabletek. Opakowanie zawiera 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Niniejszy środek farmaceutyczny nie powinien być dotykany przez inne osoby niż pacjent oraz jego opiekunowie, a w szczególności nie powinien być dotykany przez kobiety w ciąży. Opiekun nie powinien dotykać tabletek inaczej niż w jednorazowych rękawiczkach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub pochodzące z niego odpady powinny być usuwane zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/273/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia : 25 marzec 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Włochy

lub

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lysodren 500 mg tabletki
mitotan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 500 mg mitotanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki.
Butelka zawiera 100 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
W czasie podawania leku pacjenci lub opiekunowie muszą nosić rękawiczki ochronne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:
Po otwarciu: 1 rok

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub odpady z niego pochodzące powinny być usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/273/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lysodren *(Tekst w języku Braille'a wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lysodren 500 mg tabletki mitotan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Należy zawsze nosić przy sobie kartę pacjenta leczonego produktem Lysodren, która znajduje się na końcu niniejszej ulotki.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Lysodren i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lysodren
3. Jak przyjmować lek Lysodren
4. Możliwe objawy niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lysodren
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lysodren i w jakim celu się go stosuje

Lysodren to lek przeciwnowotworowy, który zawiera substancję czynną mitotan.

Lysodren jest lekiem stosowanym w leczeniu objawów zaawansowanego raka nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lysodren

Kiedy nie stosować leku Lysodren

- jeśli pacjent ma uczulenie na mitotan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w przypadku karmienia piersią. Podczas stosowania leku Lysodren nie wolno karmić piersią.
- w przypadku stosowania leków zawierających spironolakton (patrz „Lek Lysodren a inne leki”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lysodren należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza o występowaniu poniższych okoliczności:

- uraz (wstrząs, ciężki uraz), infekcja lub choroba podczas przyjmowania leku Lysodren należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić tymczasowe odstawienie leczenia.
- choroba wątroby: należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby wątroby podczas leczenia lekiem Lysodren: swędzenie, żółty kolor oczu lub skóry, ciemny mocz, ból i uczucie dyskomfortu prawej, górnej części brzucha. Lekarz powinien przeprowadzić badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed i w trakcie leczenia lekiem Lysodren oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem Lysodren.
- poważna choroba nerek.
- przyjmowanie któregokolwiek z poniższych leków (patrz „Lysodren a inne leki”).

- występowanie problemów ginekologicznych, takich jak krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania i(lub) ból miednicy.

W kontakt z lekiem nie powinny wchodzić inne osoby poza pacjentem i jej/jego opiekunami, zwłaszcza kobiety w ciąży. Opiekunowie powinni nosić jednorazowe rękawiczki ochronne podczas podawania leku.

Podczas leczenia lekiem Lysodren

Lysodren może czasowo obniżyć ilość hormonów produkowanych przez nadnercza (kortyzol), ale lekarz skoryguje to za pomocą odpowiednich leków hormonalnych (steroidów).

Lysodren może powodować krwawienie trwające dłużej niż zwykle. Jeśli w trakcie leczenia lekiem Lysodren konieczna będzie operacja lub zabiegi stomatologiczne, lekarz przeprowadzi badania krwi w celu sprawdzenia ryzyka przedłużonego krwawienia.

Zawsze należy nosić przy sobie kartę pacjenta leczonego produktem Lysodren, która znajduje się na końcu niniejszej ulotki.

Lek Lysodren a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje lub niedawno zakończył przyjmowanie innych leków, również tych, które są wydawane bez recepty.

Leku Lysodren nie wolno przyjmować jednocześnie z lekami zawierającymi spironolakton, często stosowanym jako lek moczopędny w chorobach serca, wątroby lub nerek.

Lysodren może wchodzić w interakcje z wieloma innymi lekami. Należy zatem poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- warfaryna lub inne leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew), stosowane w zapobieganiu zakrzepom krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.
- leki przeciwpadaczkowe
- ryfabutyna lub ryfampicyna, stosowane w leczeniu gruźlicy
- gryzeofulwina, stosowana w leczeniu zakażeń grzybiczych
- produkty ziołowe zawierające wyciąg z dziurawca (*Hypericum perforatum*)
- sunitynib, etopozyd: w celu leczenia raka
- midazolam, jako lek uspakajający

Stosowanie leku Lysodren z jedzeniem i pić

Lysodren najlepiej przyjmować podczas posiłku zawierającego pokarmy wysokotłuszczowe, takie jak mleko, czekolada, olej.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lysodren może uszkodzić płód. Z tego powodu o ciąży, podejrzeniu ciąży lub planowaniu ciąży, należy jak najszybciej poinformować lekarza, by dowiedzieć się czy należy zaprzestać lub kontynuować przyjmowanie leku Lysodren.

Kobiety nie planujące urodzenia dziecka powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną podczas stosowania leku Lysodren oraz po odstawieniu leku. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u dziecka, podczas przyjmowania leku Lysodren, jak również po odstawieniu leku nie wolno karmić piersią. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Lysodren znacząco wpływa na możliwość prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy zwrócić się do lekarza o poradę .

3. Jak przyjmować lek Lysodren

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza . W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie i sposób podawania

Na ogół dawka początkowa u dorosłych wynosi 2-3 g (4-6 tabletek) na dobę.

W niektórych sytuacjach lekarz może rozpocząć leczenie od wyższych dawek, tzn. od 4-6 g (8 do 12 tabletek).

Aby określić optymalną dawkę, lekarz może regularnie monitorować stężenie substancji czynnej leku Lysodren we krwi. Lekarz może zdecydować o tymczasowym odstawieniu leku Lysodren lub zmniejszeniu jego dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Początkowa dawka dobową wynosi 1,5 do 3,5 g/m² powierzchni ciała (dawka zostanie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała i wzrostu dziecka). Doświadczenie w stosowaniu leku w tej grupie wiekowej jest bardzo ograniczone.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości podczas posiłku wysokotłuszczowego, popijając szklanką wody. Dawkę dobową można podzielić na dwie lub trzy dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lysodren

Po przypadkowym zażyciu większej ilości leku Lysodren niż przepisana lub też, jeśli dziecko połknęło lek przypadkowo, należy natychmiast poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Lysodren:

W przypadku pominięcia dawki, następną dawkę należy przyjąć o normalnej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu wyrównania dawki pominiętej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań **niepożądanych należy natychmiast poinformować lekarza:**

- niewydolność nadnerczy: zmęczenie, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, splątanie
- niedokrwistość: bladość skóry, łatwe męczenie się mięśni, uczucie braku tchu, zawroty głowy szczególnie podczas wstawania
- uszkodzenie wątroby: zażółcenie skóry i gałek ocznych, swędzenie, nudności, biegunka, zmęczenie, ciemne zabarwienie moczu
- zaburzenia neurologiczne: zaburzenia ruchu i koordynacji, zaburzenia czucia, takie jak drętwienie i mrowienie, zaniki pamięci, trudności z koncentracją, trudności w mówieniu, zawroty głowy

Powyższe objawy mogą oznaczać powikłania, w leczeniu których konieczne może być stosowanie specjalnych leków.

Działania niepożądane mogą występować z różną częstością, opisaną poniżej:

- bardzo często: mogą wystąpić u ponad 1 na 10 pacjentów

- często: mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów
- częstość nieznana: nie można jej określić na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane

- wymioty, nudności (mdłości), biegunka, ból brzucha
- brak apetytu
- zaburzenia czucia, takie jak drętwienie i mrowienie
- zaburzenia ruchu i koordynacji, zawroty głowy, splątanie
- uczucie senności, zmęczenie, osłabienie mięśni (zmęczenie mięśni podczas wysiłku)
- stany zapalne (obrzęk, uczucie gorąca, ból) błon śluzowych, wysypka skórna
- zaburzenia krwi (wydłużenie czasu krwawienia)
- zwiększenie poziomu cholesterolu i triglicerydów (tłuszczów) oraz aktywności enzymów - wątrobowych (w badaniach krwi)
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- powiększenie piersi u mężczyzn
- niewydolność nerek (mogąca powodować uczucie zmęczenia, bóle brzucha, wymioty, biegunkę, splątanie)

Częste działania niepożądane

- zawroty głowy, ból głowy
- zaburzenia obwodowego układu nerwowego: zaburzenia czucia, osłabienie oraz atrofia mięśni, osłabienie odruchu ścięgniętego oraz objawy wazomotoryczne (takie jak uderzenia gorąca, pocenie się oraz zaburzenia snu)
- zaburzenia umysłowe (takie jak utrata pamięci, trudności z koncentracją)
- zaburzenia ruchu
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość z objawami takimi, jak błądliwość skóry i zmęczenie), zmniejszenie liczby płytek krwi (może powodować większą podatność na powstawanie siniaków i krwawień)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne) (może powodować zażółcenie skóry i gałek ocznych, ciemne zabarwienie moczu), trudności z koordynacją mięśni

Częstość nieznana

- gorączka
- uogólnione swędzenie
- uderzenia gorąca, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze, zawroty głowy podczas szybkiego wstawania
- zwiększone wydzielanie śliny
- zaburzenia wzroku: upośledzenie wzroku, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenie obrazów, efekt oślepiającego światła
- zakażenia oportunistyczne
- uszkodzenie wątroby (może powodować zażółcenie skóry i gałek ocznych, ciemne zabarwienie moczu)
- obniżone stężenie kwasu moczowego w badaniach krwi
- zapalenie pęcherza moczowego z krwawieniem
- obecność krwi w moczu, obecność białek w moczu
- zaburzenia równowagi
- zaburzenie odczucia smaku
- zaburzenia trawienne
- makrotorbiele jajnika (bez objawów lub z takimi objawami, jak ból miednicy, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania)
- obniżenie stężenia androstenedionu (prekursora hormonów płciowych) w badaniach krwi u kobiet
- obniżenie stężenia testosteronu (hormonu płciowego) w badaniach krwi u kobiet
- podwyższenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (białka wiążącego hormony płciowe) w badaniach krwi
- zwiększenie stężenia globuliny wiążącej kortykosteroidy w badaniach krwi
- zwiększenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę w badaniach krwi

- obniżenie stężenia wolnego testosteronu (hormonu płciowego) w badaniach krwi u mężczyzn
- hipogonadyzm u mężczyzn (z objawami takimi jak przerost gruczołu sutkowego, spadek libido, zaburzenia erekcji, zaburzenia płodności)
- reakcje alergiczne, świąd

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży obserwowano zaburzenia czynności tarczycy, opóźnienie neuropsychologiczne, opóźnienie wzrostu oraz jeden przypadek encefalopatii. Dodatkowo, obserwowano niektóre objawy zmian hormonalnych, takich jak przerost piersi u chłopców i krwawienie z pochwy i (lub) wczesny rozwój piersi u dziewczynek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lysodren

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Po otwarciu: 1 rok

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie i butelce po:
Termin ważności/EXP.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lysodren

- Substancją czynną jest mitotan. Każda tabletką zawiera 500 mg mitotanu.
- Pozostałe składniki to: skrobia kukurydziana, celuloza mikrokryształiczna (E 460), makrogol 3350 oraz bezwodna krzemionka koloidalna

Jak wygląda lek Lysodren i co zawiera opakowanie

Lysodren występuje w postaci białych, dwuwypukłych, okrągłych i karbowanych tabletek. Lysodren jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 100 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Włochy

lub

Centre Specialites Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

✂-----✂

KARTA PACJENTA LECZONEGO LEKIEM LYSODREN

Przyjmuję lek Lysodren (mitotan)	Moim lekarzem jest: Telefon: Informacje o produkcji można uzyskać od : <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel.: + 34 93 446 60 00</i> <i><u>medinfo-RD@esteva.com</u></i>
Należę do grupy zagrożonej ostrą niewydolnością nadnerczy	
Gdy będę potrzebować pomocy w nagłym wypadku, należy powziąć odpowiednie środki ostrożności	