

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lysodren 500 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg mitotánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, bikonvexné, okrúhle, ryhované tablety.

Na jednej strane sa nachádza deliaca ryha a na druhej strane je vyrazené označenie „BL“ nad označením „L1“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba pokročilého (neresekovateľného, metastázujúceho alebo recidivujúceho) karcinómu kôry nadobličiek (ACC).

Vplyv Lysodrenu na nefunkčný karcinóm kôry nadobličiek nebol preukázaný.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a primerane sledovať skúsený špecialista.

Dávkovanie

Liečba má začať u dospelých dávkou 2 – 3 g mitotánu denne a ďalej má progresívne zvyšovať (napr. v dvojtýždenných intervaloch), až plazmatická hladina mitotánu dosiahne terapeutické okno 14 – 20 mg/l.

Ak je úprava symptómov Cushingovo syndrómu u vysoko symptomatických pacientov urgentná, môžu byť potrebné vyššie počiatočné dávky medzi 4 – 6 g za deň a rýchlejšie zvyšovanie denných dávok (napr. každý týždeň). Počiatočná dávka vyššia než 6 g/deň sa všeobecne neodporúča.

Úpravy dávky, monitorovanie a vysadenie

Nastavenie dávky je určené na dosiahnutie terapeutického okna (plazmatickej hladiny mitotánu 14 – 20 mg/l), ktoré zabezpečuje optimálne použitie Lysodrenu s prijateľnou bezpečnosťou. Niektoré údaje poukazujú na to, že plazmatické hladiny mitotánu nad 14 mg/l môžu vykazovať vyššiu účinnosť (pozri časť 5.1). Hladiny mitotánu v plazme vyššie ako 20 mg/l môžu spôsobiť závažné nepriaznivé účinky, vrátane neurologickej toxicity, a z hľadiska účinnosti sa už nedosahuje žiadny ďalší prínos, preto sa tento prah nesmie prekračovať. Preto sa majú plazmatické hladiny mitotánu monitorovať, aby sa dávka lieku Lysodren upravila a predišlo sa dosiahnutiu toxických hladín. Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky, obráťte sa na držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Dávkovanie sa má upraviť individuálne na základe monitorovania plazmatických hladín mitotánu a klinickej znášanlivosti, až plazmatické hladiny mitotánu dosiahnu terapeutické okno 14 – 20 mg/l. Cieľová plazmatická koncentrácia sa obvykle dosiahne počas 3 až 5 mesiacov.

Plazmatické hladiny mitotánu sa majú kontrolovať po každej úprave dávky a v častých intervaloch (napr. každé dva týždne), až sa dosiahne optimálna udržiavacia dávka. Monitorovanie má byť častejšie (napr. každý týždeň), ak sa použije vyššia počiatočná dávka. Je treba zobrať do úvahy, že úpravy dávky nevedú k okamžitým zmenám plazmatických hladín mitotánu (pozri časť 4.4). Ďalej, vzhľadom k tkanivovej akumulácii, je treba pravidelne monitorovať plazmatické hladiny mitotánu (napr. každý mesiac) po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Pravidelné monitorovanie (napr. každé dva mesiace) plazmatických hladín mitotánu je taktiež nutné po prerušení podávania. Liečba môže pokračovať, keď sa plazmatické hladiny mitotánu dostanú na úroveň 14 – 20 mg/l. Kvôli predĺženému polčasu môžu aj niekoľko týždňov po ukončení liečby pretrvávajúť významné koncentrácie v sére.

V prípade výskytu závažných nežiaducich reakcií, napr. neurotoxicity, liečba mitotánom sa môže dočasne prerušiť. V prípade miernej toxicity sa dávka má znížiť, dokiaľ sa nedosiahne maximálna tolerovaná dávka.

Liečba Lysodrenom má pokračovať tak dlho, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos. V prípade nedosiahnutia klinického prínosu po 3 mesiacoch s optimálnymi dávkami sa má liečba ukončiť.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené.

Pediatrické dávkovanie mitotánu nie je dostatočne stanovené, ale zdá sa, že je podobné ako u dospelých po korekcii dávky na plochu povrchu tela.

Liečba detí a dospievajúcich má začať dávkou 1,5 až 3,5 g/m²/deň s cieľom dosiahnuť dávku 4 g/m²/deň. Plazmatické hladiny mitotánu sa majú monitorovať ako u dospelých, so zvláštnou pozornosťou, len čo plazmatické hladiny dosiahnu 10 mg/l, pretože môže dôjsť k rýchlemu vzostupu plazmatických hladín. Po 2 až 3 mesiacoch sa môže dávka znížiť podľa plazmatických hladín mitotánu alebo v prípade závažnej toxicity.

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním mitotánu u pacientov s poruchou funkcie pečene, takže pre nedostatok údajov nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu. Pretože mitotán sa metabolizuje hlavne v pečeni, jeho hodnoty v plazme sa môžu zvýšiť pri poruche funkcie pečene. Podávanie mitotánu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je nutná zvýšená opatrnosť a je potrebné vykonávať testy funkcie pečene. Monitorovanie hladiny mitotánu v plazme sa u týchto pacientov špeciálne odporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek:

Nie sú skúsenosti s používaním mitotánu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, takže pre nedostatok údajov nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu. Podávanie mitotánu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča; u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je treba postupovať opatrne. Monitorovanie hladiny mitotánu v plazme sa u týchto pacientov špeciálne odporúča (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (vo veku ≥65 rokov)

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním mitotánu u starších pacientov, takže pre nedostatok údajov nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu. U týchto pacientov je nutné postupovať opatrne a obzvlášť sa odporúča časté monitorovanie plazmatických hladín mitotánu.

Spôsob podávania

Celková denná dávka sa môže rozdeliť do dvoch alebo troch dávok, podľa vhodnosti pre pacienta.

Tablety je nutné užívať s potravou obsahujúcou veľa tuku a zapíjať ich pohárom vody (pozri časť 4.5). Pacienti musia byť poučení, aby neužívali tablety so známkami poškodenia, a ošetrojúci personál má pri manipulácii s tabletami používať rukavice na jednorazové použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6)

Súbežné podávanie spironolaktónu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby: Metastázy s veľkým rozmerom sa majú pred začatím liečby mitotánom chirurgicky odstrániť v čo najväčšom rozsahu, aby sa minimalizovalo nebezpečenstvo infarktu a krvácania v tumore následkom rýchleho cytotoxického účinku mitotánu.

Riziko adrenálnej insuficiencie: Všetci pacienti s nefunkčným tumorom a 75 % pacientov s funkčným tumorom vykazujú známky nedostatočnosti nadobličiek. Preto u týchto pacientov môže byť nutná náhrada steroidov. Keďže mitotán zvyšuje hladinu proteínov viažucich steroidy v plazme, stanovenie voľného kortizolu a kortikotropínu (ACTH) je nutné pre optimálne dávkovanie náhrady steroidov (pozri časť 4.8). Častejšia je glukokortikoidná insuficiencia, ale môže sa vyskytnúť aj mineralokortikoidná insuficiencia a podľa toho môže byť potrebné upraviť substitúciu steroidov.

Šok, ťažká trauma alebo infekcia: Mitotán sa má dočasne vysadiť okamžite v prípade šoku, ťažkej traumy alebo infekcie, pretože potlačanie funkcie nadobličiek je jeho primárnym pôsobením. Exogénne steroidy sa majú podávať v prípade, ak oslabené žľazy nadobličiek nezačnú okamžite vylučovať steroidy. Vzhľadom k zvýšenému nebezpečenstvu akútnej adrenokortikálnej nedostatočnosti je treba pacienta poučiť, aby v prípade poranenia, infekcie alebo inej choroby okamžite kontaktoval lekára. Pacient má pri sebe nosiť kartičku pacienta užívajúceho Lysodren spolu s písomnou informáciou, ktorá informuje, že je náchylný k adrenálnej insuficiencii, a že v prípade urgentnej starostlivosti je potrebné prijať adekvátne preventívne opatrenia.

Monitorovanie hladiny liečiva v plazme: Plazmatické hladiny mitotánu sa majú monitorovať, aby bola správne nastavená dávka mitotánu, obzvlášť ak sa pokladajú za nevyhnutné vysoké počiatočné dávky. Na dosiahnutie žiadaných terapeutických hladín v rozmedzí 14 – 20 mg/l a pre zabránenie špecifickým nežiaducim účinkom môžu byť nutné úpravy dávky (pozri časť 4.2). Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky, obráťte sa na držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Porucha funkcie pečene a obličiek: Pre odporúčanie k podávaniu mitotánu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie sú k dispozícii dostatočné údaje. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek je nutné postupovať opatrne a dôrazne sa odporúča monitorovanie plazmatických hladín mitotánu (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených mitotánom sa pozorovala hepatotoxicita. Pozorovali sa prípady poškodenia pečene (hepatocelulárne, cholestatické a zmiešané) a autoimúnnej hepatitídy. Pravidelne sa majú sledovať funkcie pečene na základe testov (hladiny alaníntransaminázy [ALT], aspartáttransaminázy [AST], bilirubínu a alkalické fosfatázy [ALP],) predovšetkým počas prvých mesiacov liečby alebo vtedy, keď je potrebné zvýšiť dávku. Ak sú AST a/alebo ALT zvýšené > 5 horného limitu normálu (ULN) alebo ALP alebo bilirubín > 2 ULN, existuje riziko poškodenia/zlyhania pečene. V takom prípade sa má liečba Lysodrenom prerušiť. Liečba sa môže obnoviť podľa uváženia lekára v závislosti od závažnosti udalosti, ako aj od klinického stavu pacienta.

Poruchy metabolizmu a výživy: U pacientov s dyslipidémiou alebo s rizikom dyslipidémie (napr. metabolický syndróm, nadmerné požívanie alkoholu, strava s vysokým obsahom tuku...) je potrebné

pravidelne sledovať triglyceridy bez ohľadu na dávkovanie lieku Lysodren. V prípade závažnej hypertriglyceridémie sa môže zväziť liečba na zníženie hladiny triglyceridov a prerušenie podávania Lysodrenu, pretože je potenciálnou príčinou akútnej pankreatitídy.

Akumulácia mitotánu v tkanivách: Mitotán sa môže hromadiť v tukovom tkanive, čo má za následok predĺžený polčas a potenciálnu akumuláciu mitotánu. Následkom toho sa môžu hladiny mitotánu napriek konštantnej dávke zvyšovať. Preto je taktiež nutné monitorovanie plazmatických hladín mitotánu (napr. každé dva mesiace) po prerušení liečby, pretože môže dôjsť k predĺženému uvoľňovaniu mitotánu. Pri liečbe pacientov s nadváhou a pacientov s nedávnym úbytkom hmotnosti sa dôrazne odporúča opatrnosť a starostlivé monitorovanie plazmatických hladín mitotánu.

Poruchy centrálného nervového systému: Dlhodobé kontinuálne podávanie vysokých dávok mitotánu môže viesť k reverzibilnému poškodeniu mozgu a jeho funkcie. Hodnotenie správania a neurologické vyšetrenie sa má vykonávať v pravidelných intervaloch, hlavne ak hladiny mitotánu v plazme presiahnu 20 mg/l (pozri časť 4.8).

Poruchy krvi a lymfatického systému: Liečba mitotánom môže mať vplyv na všetky krvné bunky. Počas liečby mitotánom sa často hlásila leukopénia (vrátane neutropénie), anémia a trombocytopénia (pozri časť 4.8). Počas liečby mitotánom sa majú monitorovať počty červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek.

Čas krvácania: Predĺžený čas krvácania sa zaznamenal u pacientov liečených mitotánom. U niektorých pacientov môže byť *in vitro* čas krvácania normálny, ale s patologickou agregáciou trombocytov vyvolanou adenožindifosfátom (ADP). S týmto faktom sa má počítať pri zvažovaní chirurgického zákroku (pozri časť 4.8).

Antikoagulanciá warfarínového a kumarínového typu: Počas podávania mitotánu pacientom užívajúcich antikoagulanciá kumarínového typu je potrebné dôkladne monitorovať pacientov ohľadne potreby zmeny dávky antikoagulancií (pozri časť 4.5).

Látky metabolizované cez cytochróm P450 a obzvlášť cytochróm 3A4: Mitotán je induktor hepatálnych enzýmov a má sa použiť s opatnosťou v prípade súbežného užívania liekov ovplyvnených hepatálnym metabolizmom (pozri časť 4.5).

Ženy pred menopauzou: V tejto populácii sa pozoroval vyšší výskyt nemalígnych ovariálnych makrocýst, často bilaterálne a mnohopočetné. Ovariálne makrocysty môžu byť symptomatické (napr. panvové bolesti alebo neprijemné pocity, vaginálne krvácanie alebo poruchy menštruácie) alebo asymptomatické. Boli hlásené ojedinelé prípady komplikovaných cýst (adnexálna torzia a ruptúra krvácajúcej cysty). Po vysadení mitotánu sa pozorovalo zlepšenie. Ak sa u žien vyskytnú gynekologické príznaky, ako je krvácanie a/alebo bolesť v panve, ihneď musia vyhľadať lekársku pomoc. U žien pred menopauzou liečených mitotánom sa odporúča pravidelné ultrazvukové monitorovanie vaječníkov.

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich sa môže pozorovať neuro-psychologická retardácia počas liečby mitotánom. V týchto prípadoch sa musí vyšetriť tyroidná funkcia pre prípad jej možného poškodenia vzhľadom na liečbu mitotánom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Spironolaktón: Mitotán sa nesmie podávať v kombinácii so spironolaktónom, pretože toto liečivo môže pôsobenie mitotánu blokovať (pozri časť 4.3).

Antikoagulanciá warfarínového a kumarínového typu: Sú hlásené prípady, kedy mitotán akceleroval metabolizmus warfarínu indukciou pečenejých mikrozomálnych enzýmov, čo viedlo k nutnosti zvýšenia dávky warfarínu. Preto je potrebné dôsledne monitorovať pacientov užívajúcich antikoagulanciá kumarínového typu pre prípadné zmeny dávok antikoagulancií pri podaní mitotánu.

Látky metabolizované cez cytochróm P450: Mitotán vykazuje indukčný efekt na enzýmy cytochrómu P450. Preto sa pri látkach metabolizovaných prostredníctvom cytochrómu P450 môžu zmeniť ich plazmatické koncentrácie. V prípade absencie informácií o zúčastnených špecifických P450 izoenzymoch, má byť venovaná zvýšená pozornosť pri súčasnom predpisovaní aktívnych látok metabolizovaných touto cestou ako napr.: antikonvulzíva, rifabutín, rifampicín, griseofulvín a extrakt z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Obzvlášť mitotán vykazuje indukčný efekt na cytochróm 3A4. Preto sa pri látkach metabolizovaných prostredníctvom cytochrómu 3A4 môžu zmeniť ich plazmatické koncentrácie. Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať pri súbežnom predpisovaní liečiv metabolizovaných touto cestou, ako napr. sunitinib, etopozid a midazolam a dávka sa má pri súbežnom podávaní s mitotánom primerane upraviť. Indukcia enzýmov bude pravdepodobne pretrvávať aj po ukončení liečby mitotánom.

Lieky pôsobiace na CNS: Mitotán vo vyšších koncentráciách môže vyvolať nežiaduce účinky v centrálnej nervovej sústave (pozri časť 4.8). Hoci nie sú špecifické informácie o farmakodynamických interakciách s centrálnym nervovým systémom, tento fakt treba zobrať do úvahy pri súbežnom predpisovaní liekov potlačujúcich činnosť centrálneho nervového systému.

Potrava bohatá na tuk: Dáta získané z rôznych prípravkov mitotánu svedčia o tom, že spoločné podávanie s potravou bohatou na tuky zvyšuje vstrebávanie mitotánu.

Hormóny viažuci proteín: Bolo preukázané, že mitotán zvyšuje plazmatickú hladinu proteínov viažucich hormóny (napr. globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SBGH) a globulínu viažuceho kortikosteroidy (CBG)). To sa má zobrať do úvahy pri interpretácii výsledkov hormonálnych testov; môže to mať za následok gynekomastiu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje založené na obmedzenom počte prípadov, kedy sa mitotán podával tehotným ženám, ukazujú, že po expozícii mitotánu prišlo k abnormalitám na nadobličkách plodu. Mitotán bol zistený vo fetálnej pupočníkovej krvi. Tehotné ženy majú byť upozornené na možné riziko pre plod. Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli s mitotánom vykonané. Štúdie na zvieratách s podobnými látkami preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Lysodren sa neodporúča podávať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po ukončení liečby, ak sú zistiteľné plazmatické hladiny mitotánu, čo môže trvať niekoľko mesiacov. Treba zvážiť aj predĺžený čas eliminácie mitotánu z organizmu po vysadení Lysodrenu (pozri časť 5.2).

Dojčenie

Vzhľadom na lipofilnú povahu mitotánu je pravdepodobné, že sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť vzniku závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, dojčenie je kontraindikované počas užívania mitotánu (pozri časť 4.3) a po ukončení liečby, ak je zistiteľná plazmatická hladina mitotánu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lysodren má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ambulantní pacienti musia byť upozornení, že nesmú viesť ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dáta týkajúce sa bezpečnosti sú založené na literárnych údajoch (hlavne na retrospektívnych štúdiách). U viac ako 80 % pacientov liečených mitotánom sa prejavil aspoň jeden typ nežiaduceho účinku. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sa klasifikujú podľa početnosti výskytu a triedy orgánových

systémov. Skupiny podľa početnosti výskytu sú definované podľa nasledujúceho pravidla: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine vytvorenej podľa početnosti výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 1: Početnosť nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia		
	Veľmi časté	Časté	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>			Oportúnna infekcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Leukopénia Predĺžený čas krvácania	Anémia Trombocytopénia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>			Hypersenzitívne reakcie
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Nedostatočnosť nadobličiek		Ochorenie štítnej žľazy Hypogonadizmus (u mužov)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Znížený apetít Hypercholesterolémia Hypertriglyceridémia		Hypourikémia
<i>Psychické poruchy</i>	Stavy zmätenosti		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Ataxia Parestézia Vertigo Ospalosť	Mentálne poškodenie Polyneuropatia Pohybové poruchy Závraty Bolesť hlavy	Porucha rovnováhy
<i>Poruchy oka</i>			Makulopatia Retinálna toxicita Diplopia zákal šošoviek Porucha videnia Rozmazané videnie
<i>Poruchy ciev</i>			Hypertenzia Ortostatická hypotenzia Sčervenenie
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápal slizníc Dávenie Hnačka Nauzea Epigastrický diskomfort		Hypersekrecia slín Dysgeúzia Dyspepsia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Zvýšené pečeňové enzýmy	Autoimúnna hepatitída	Poškodenie pečene (hepatocelulárne/cholestati cké/zmiešané)
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Kožná vyrážka		Svrbenie
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Svalová slabosť		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			Hemoragická cystitída Hematúria Proteinúria
<i>Poruchy</i>	Gynekomastia		Ovariálne makrocysty

<i>reprodukčného systému a prsníkov</i>			
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Asténia		Hyperpyrexia Generalizovaná bolesť
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Zvýšený hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina triglyceridov v krvi		Znížená koncentrácia kyseliny močovej v krvi Znížená hladina androstendiónu v krvi (u žien) Znížená hladina testosterónu v krvi (u žien) Zvýšená hladina globulínu viažuceho pohlavné hormóny Znížená hladina voľného testosterónu v krvi (u mužov) Zvýšená hladina globulínu viažuceho kortikosteroidy Zvýšená hladina globulínu viažuceho tyroxín

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu sú najčastejšie hlásené (10 do 100 % pacientov) a sú reverzibilné po znížení dávky. Niektoré z týchto porúch (anorexia) môžu byť príznakom začínajúceho poškodenia centrálného nervového systému.

Nežiaduce účinky na nervovú sústavu sa vyskytujú približne u 40 % pacientov. Ďalšie nežiaduce účinky na centrálnu nervovú sústavu boli popísané v literatúre ako poruchy pamäte, agresivita, centrálny vestibulárny syndróm, dyzartria alebo Parkinsonov syndróm. Závažné nežiaduce účinky sa zdajú byť spojené s kumulatívnou expozíciou mitotánu a najviac sa objavujú, ak jeho hladina v plazme je 20 mg/l alebo vyššia. Pri vysokých dávkach a po dlhodobom podávaní sa môžu objaviť poškodenia funkcie mozgu. Nežiaduce účinky na nervový systém sa ukazujú ako reverzibilné po prerušení liečby mitotánom a poklese jeho hladiny v plazme (pozri časť 4.4).

Kožné exantémy, ktoré sú hlásené u 5 až 25 % pacientov zrejme nevykazujú závislosť na dávke.

Leukopénia bola hlásená u 8 až 12 % pacientov. Predĺžená doba krvácania sa zdá byť častým nálezom (90 %): hoci presný mechanizmus tohto javu nie je známy a jeho vzťah k mitotánu alebo k základnému ochoreniu nie je istý, treba s tým počítať v prípade uvažovania o chirurgickom zákroku.

Aktivita pečeneých enzýmov (gamma-GT, aminotransferáza, alkalická fosfatáza) je bežne zvýšená. Hladiny pečeneých enzýmov sa zvyčajne normalizujú, keď sa dávka mitotánu zníži alebo sa liečba dočasne preruší či ukončí. Avšak autoimúnna hepatitída bola hlásená u 7 % pacientov bez ďalších informácií o mechanizme. Boli pozorované veľmi zriedkavé závažné prípady poškodenia pečene (akútne zlyhanie pečene a hepatálna encefalopatia).

Hypogonadizmus: popísaný bol hypogonadizmus u mužov (s príznakmi ako gynekomastia, zníženie libida, erektilná dysfunkcia, poruchy plodnosti).

Ženy pred menopauzou

Boli popísané nemalígne ovariálne makrocysty (s príznakmi ako je bolesť v panve, krvácanie z pošvy, poruchy menštruácie alebo bez príznakov).

Pediatrická populácia

Neuro-psychologická retardácia sa môže objaviť počas liečby mitotánom. V týchto prípadoch musí byť vyšetrená tyroidná funkcia pre prípad jej možného poškodenia vzhľadom na liečbu mitotánom. Môže byť taktiež spozorovaný hypotyreoidizmus a spomalenie rastu. V jednom prípade bola u pediatrického pacienta pozorovaná encefalopatia päť mesiacov po začatí liečby. V tomto prípade sa predpokladala súvislosť so zvýšenou plazmatickou hladinou mitotánu na úrovni 34,5 mg/l. Po šiestich mesiacoch boli plazmatické hladiny mitotánu nezistiteľné a pacient sa klinicky zotavil. Boli pozorované účinky podobné estrogénom (napríklad gynekomastia u pacientov mužského pohlavia a vývoj prsníkov a/alebo vaginálne krvácanie u pacientok).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie mitotánom môže viesť k poškodeniu centrálného nervového systému, hlavne ak hladina mitotánu v plazme je vyššia ako 20 mg/l. Neboli dokázané žiadne protilátky na predávkovanie mitotánom. Má sa zväčšiť dočasné prerušenie podávania Lysodrenu. Pacient musí byť pozorne sledovaný, treba brať do úvahy, že poškodenia sú reverzibilné ale pre dlhý polčas a lipofilný charakter mitotánu, môže trvať týždne, kým sa pacient vráti do normálu. Ďalšie účinky majú byť liečené symptomaticky. Pre lipofilný charakter mitotánu je tento zrejme veľmi ťažko dialyzovateľný.

Odporúča sa zvýšiť frekvenciu monitorovania plazmatických hladín mitotánu (napr. dvakrát mesačne) u pacientov, u ktorých existuje riziko predávkovania (napr. v prípade renálneho alebo hepatálneho poškodenia, u obéznych pacientov alebo u pacientov s nedávnym úbytkom hmotnosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX23.

Mechanizmus účinku

Mitotán je adrenálna cytotoxická liečivá látka, aj keď zrejme môže taktiež vyvolať adrenálnu inhibíciu bez bunkovej deštrukcie. Jeho biochemický mechanizmus pôsobenia nie je známy. Dostupné údaje naznačujú, že mitotán modifikuje periférny metabolizmus steroidov a taktiež priamo potlačuje kôru nadobličiek. Podávanie mitotánu mení extra-adrenálny metabolizmus kortizolu u človeka, čo vedie k redukcii merateľných 17-hydroxykortikosteroidov, hoci hladina kortikosteroidov v plazme neklesá. Mitotán očividne spôsobuje zvýšenie tvorby 6-betahydroxylcholesterolu.

Klinická účinnosť

Mitotán sa neštudoval v žiadnom rozsiahlom klinickom výskumnom programe. Dostupné klinické údaje prichádzajú prevažne z publikácií o pacientoch s neoperovateľným alebo metastázujúcim adrenálnym karcinómom. Ak hovoríme o celkovom prežívaní, štyri štúdie tvrdia, že liečba mitotánom nezvyšuje mieru prežitia a päť štúdií tvrdí, že áno. Neskôr tri štúdie z týchto piatich zaznamenali takéto zvýšenie iba ak hladina mitotánu v plazme bola vyššia ako 14 mg/l.

Plazmatické hladiny mitotánu a možný vzťah s jeho účinnosťou sa študovali v rámci štúdie FIRM ACT, randomizovanej, prospektívnej, kontrolovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie s paralelnými skupinami porovnávajúcej účinnosť etopozidu, doxorubicínu a cisplatiny s mitotánom (EDP/M) voči streptozotocínu s mitotánom (Sz/M) ako liečby prvej línie u 304 pacientov. Analýza pacientov, ktorí dosiahli úrovne mitotánu ≥ 14 mg/l minimálne raz za 6 mesiacov v porovnaní s pacientmi, ktorých úrovne mitotánu boli < 14 mg/l, by mohla naznačovať, že pacienti s plazmatickými hladinami mitotánu ≥ 14 mg/l by mohli mať lepšiu mieru kontroly ochorenia (62,9 % v porovnaní s 33,5 %; $p <$

0,0001). Tento výsledok je však potrebné brať s obozretnosťou, pretože skúšanie účinkov mitotánu nebolo primárnym cieľom štúdie.

Mitotán tiež spôsobuje taký stav adrenálnej insuficiencie, ktorý vedie k vymiznutiu Cushingovho syndrómu u pacientov so sekrečným adrenálnym karcinómom a nevyhnutnosti substituenej hormonálnej terapie.

Pediatrická populácia

Klinické informácie pochádzajú hlavne z prospektívnej štúdie (n = 24 pacientov) u detí a dospievajúcich vo veku pri stanovení diagnózy od 5 mesiacov do 16 rokov (medián veku: 4 roky), ktoré mali neresekovateľný primárny tumor či u ktorých prišlo k recidíve tumoru či metastáz; väčšina detí (75 %) mala endokrinné príznaky. Mitotán sa podával samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou s rozličnými látkami. Všeobecne, interval bez ochorenia bol 7 mesiacov (2 až 16 mesiacov). Recidívy sa vyskytli u 40 % detí, miera prežitia počas 5 rokov bola 49 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Štúdia vykonaná na 8 pacientoch s adrenálnym karcinómom, liečených s 2 až 3 g mitotánu denne ukázala vysoko významnú koreláciu medzi hladinou mitotánu v plazme a celkovou dávkou mitotánu. Cieľová koncentrácia mitotánu v plazme (14 mg/l) sa u všetkých pacientov dosiahla počas 3 až 5 mesiacov a celková dávka mitotánu bola v rozmedzí 283 až 387 g (hodnota mediánu: 363 g). Prahová hodnota 20 mg/l sa dosiahla kumulatívnymi množstvami mitotánu približne v množstve 500 g. V ďalšej štúdii traja pacienti s adrenálnym karcinómom dostávali Lysodren na základe presného protokolu, ktorý umožňoval rýchle dosiahnutie vysokej dávky, ak bol liek dobre tolerovaný: 3 g (v 3 dávkach) prvý deň ; 4,5 g druhý deň ; 6 g tretí deň ; 7,5 g štvrtý deň a 9 g piaty deň. Táto dávka Lysodrenu sa udržiavala alebo znížila v závislosti na nežiaducich účinkoch a hladine mitotánu v plazme. Bola tam pozitívna lineárna korelácia medzi kumulovanou dávkou Lysodrenu a hladinou mitotánu v plazme. U dvoch z týchto 3 pacientov sa dosiahla hladina nad 14 mg/l v plazme v priebehu 15 dní a u jedného z nich hladina nad 20 mg/l sa dosiahla približne do 30 dní. Taktiež, v obidvoch štúdiách u niektorých pacientov hladiny mitotánu v plazme stúpali napriek udržiavaniu alebo znižovaniu dennej dávky mitotánu.

Distribúcia

Údaje po pitve pacientov ukazujú, že mitotán sa našiel vo väčšine tkanív, pričom primárne sa ukladá v tuku.

Biotransformácia

Štúdie metabolizmu u človeka preukázali, že hlavným cirkulujúcim metabolitom je príslušná kyselina, kyselina 1,1-(o,p'-dichlórodifenyloctová (o,p'-DDA), spoločne s menším množstvom 1,1-(o,p'-dichlórodifenyloctová (o,p'-DDE), analógu mitotánu. V žlči ani v moči sa nezistil žiadny nezmenený mitotán; tu prevláda o,p'-DDA spoločne s niekoľkými svojimi hydroxylovanými metabolitmi. Pre indukciu s cytochrómom P450, pozri časť 4.5.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní, 25 % dávky sa vylúčilo ako metabolit do 24 hodín. Po následnom ukončení liečby mitotánom sa mitotán pomaly uvoľňoval z tuku, kde bol uložený, čo viedlo k nahláseniu terminálneho polčasu v plazme od 18 do 159 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o celkovej toxicite mitotánu sú limitované.

Štúdie reprodukčnej toxicity s mitotánom neboli vykonané. Sú však známe výrazné negatívne dopady dichlórodifenyltrichlóretánu (DDT) a ďalších analógov polychlórovaných bifenylov na fertilitu, tehotenstvo a vývoj, a u mitotánu je možné očakávať podobné vlastnosti.

Genotoxický ani kancerogénny potenciál mitotánu sa neštudoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukuričný škrob
Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Makrogol 3350
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení: 1 rok

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom balení.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Štvorcová nepriehľadná biela HDPE fľaštička so závitom na hrdle s obsahom 100 tabliet.
Balenie obsahuje 1 fľaštičku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

S týmto liekom nesmú manipulovať iné osoby ako je pacient a jeho/jej opatrovateľ a obzvlášť nie tehotné ženy. Opatrovatelia majú používať jednorazové rukavice pri manipulácii s tabletami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/273/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. marca 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Taliansko

alebo

Centre Spécialités Pharmaceutiques

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

**VONKAJŠÍ OBAL
ETIKETA NA FľaŠTIČKE**

1. NÁZOV LIEKU

Lysodren 500 mg tablety
mitotán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 500 mg mitotánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.
FľaŠtička so 100 tabletami.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický.
Manipulovať s ním smú len pacienti alebo ošetrojúce osoby s rukavicami na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 1 rok

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/273/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lysodren (*Braillovo písmo je použité len na vonkajšej škatuľke*)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lysodren 500 mg tablety mitotán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Kartičku pacienta užívajúceho Lysodren, ktorá je na konci tejto písomnej informácie, majte vždy pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lysodren a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lysodren
3. Ako užívať Lysodren
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lysodren
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lysodren a na čo sa používa

Lysodren je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo mitotán.

Tento liek sa používa na liečbu príznakov pokročilého neoperabilného, metastázujúceho alebo recidivujúceho malígneho nádoru nadobličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lysodren

Neužívajte Lysodren

- ak ste alergický na mitotán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 0).
- ak dojčíte. Ak užívate Lysodren, nesmiete dojčiť.
- ak ste liečený(á) liekmi obsahujúcimi spironolaktón (pozri „Iné lieky a Lysodren“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lysodren, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Informujte svojho lekára, ak pre vás platia niektoré z nasledujúcich podmienok:

- Ak ste poranený (máte šok, ťažký úraz), máte infekciu alebo máte akúkoľvek chorobu, keď užívate Lysodren. Oznámte to svojmu lekárovi ihneď, možno sa rozhodne dočasne prerušiť liečbu.
- Ak máte problémy s pečeňou: Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Lysodrenom vyskytnú ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov problémov s pečeňou: svrbenie, žlté oči alebo koža, tmavý moč a bolesť alebo diskomfort v pravej hornej časti brucha. Lekár má vykonať krvné testy na kontrolu funkcie pečene pred liečbou Lysodrenom a počas nej a podľa klinickej indikácie. Váš lekár môže rozhodnúť o prerušení liečby Lysodrenom.

- Ak máte závažné problémy s obličkami.
- Ak ste liečený ktorýmkoľvek z liekov uvedených nižšie (pozri „Iné lieky a Lysodren“).
- Ak máte gynekologické problémy, ako je krvácanie z pošvy, menštruačné poruchy a/alebo bolesť v panve.

S týmto liekom smie zaobchádzať len pacient a osoby pacienta ošetrojúce, obzvlášť s ním nesmú zaobchádzať tehotné ženy. Opatrovatelia majú používať jednorazové rukavice pri manipulácii s tabletami.

Počas liečby Lysodrenom

Lysodren môže dočasne znížiť množstvo hormónov produkovaných vašou nadobličkou (kortizol), ale váš lekár to upraví použitím vhodných hormonálnych liekov (steroidov).

Lysodren môže spôsobiť krvácanie, ktoré trvá dlhšie ako zvyčajne. Ak musíte počas liečby Lysodrenom podstúpiť chirurgický zákrok alebo zubný zákrok, váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval riziko predĺženého krvácania.

Kartičku pacienta užívajúceho Lysodren, ktorá je na konci tejto písomnej informácie, majte vždy pri sebe.

Iné lieky a Lysodren

Prosím, informujte svojho lekára alebo lekárnika o všetkých liekoch, ktoré užívate alebo ste užívali v nedávnej dobe, a to aj o liekoch, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu.

Lysodren nesmiete užívať spoločne s liekmi obsahujúcimi spironolaktón, ktorý sa často používa ako diuretikum pri ochoreniach srdca, pečene a obličiek.

Lysodren sa môže vzájomne ovplyvňovať s niekoľkými liekmi. Preto musíte informovať svojho lekára, či užívate lieky obsahujúce niektorú z nasledujúcich látok:

- warfarín alebo iné antikoagulanty (na riedenie krvi), používané na prevenciu krvných zrazenín. Dávka antikoagulantu, ktorú užívate, sa bude možno musieť upraviť
- antiepileptiká
- rifabutín alebo rifampicín, používané pri liečbe tuberkulózy
- griseofulvín užívaný na liečbu plesňových infekcií
- rastlinné prípravky obsahujúce extrakt z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, etopozid: na liečbu rakoviny
- midazolam, používa sa ako sedatívum.

Lysodren a jedlo a nápoje

Lysodren sa má najlepšie užívať s potravou obsahujúcou veľa tuku, ako je napr. mlieko, čokoláda, olej.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Lysodren môže byť škodlivý pre plod. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi, aby ste vedeli, či máte Lysodren prestať užívať alebo v ňom pokračovať.

Ak môžete otehotnieť, mala by ste počas liečby Lysodrenom a dokonca aj po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Požiadajte svojho lekára o radu.

Z dôvodu možnosti vzniku závažných nežiaducich reakcií u vášho dieťaťa, nesmiete dojčiť počas užívania Lysodrenu, dokonca aj po jeho vysadení. Požiadajte svojho lekára o radu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lysodren má silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Požiadajte svojho lekára o radu.

3. Ako užívať Lysodren

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Obvyklá počiatočná dávka pre dospelých je 2 až 3 g (4 až 6 tabliet) denne.

Váš lekár môže začať liečbu s vyššími dávkami, ako je 4 až 6 g (8 až 12 tabliet).

Aby sa pre vás stanovila optimálna dávka, váš lekár bude pravidelne monitorovať hladiny Lysodrenu vo vašej krvi. Váš lekár sa môže rozhodnúť dočasne prerušiť liečbu Lysodrenom alebo znížiť dávku, ak budete mať určité vedľajšie účinky.

Použitie u detí a dospievajúcich

Počiatočná denná dávka Lysodrenu je 1,5 až 3,5 g/m² plochy telesného povrchu (tú vypočíta lekár podľa hmotnosti a veľkosti dieťaťa). Skúsenosť s pacientmi v tejto vekovej skupine je veľmi obmedzená.

Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať s jedlom obsahujúcim veľa tuku a zapíť ich pohárom vody. Celkovú dennú dávku môžete rozdeliť do dvoch alebo troch dávok.

Ak užijete viac Lysodrenu, ako máte

Ak ste omylom užili viac Lysodrenu, než je vaša dávka, alebo ak ho náhodne prehltnú dieťa, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Lysodren

V prípade, že nedopatrením jednu dávku vynecháte, vezmite ďalšiu dávku, ako je plánovaná.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili dávku, na ktorú ste zabudli.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- Nedostatočnosť nadobličiek: únava, bolesti brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zmätenosť
- Anémia: kožná bledosť, svalová únava, problémy s dýchaním, závrat, najmä po postavení sa;
- Porucha pečene: zožltnutie kože a očí, svrbenie, nauzea, hnačka, únava, moč tmavej farby.
- Neurologické poruchy: poruchy pohybu a koordinácie, nezvyčajné pocity, ako napr. brnenie, strata pamäte, problémy so sústredením, ťažké hovorenie, závrat.

Tieto príznaky môžu ukazovať na komplikácie, pre ktoré by mohla byť vhodná špecifická liečba.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať s určitou častotou výskytu, ktorá je definovaná nižšie:

- veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb;
- časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb;
- neznáme: častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Veľmi časté vedľajšie účinky

- vracanie, pocit na zvracanie, hnačka, bolesť brucha;
- nechutenstvo;
- nezvyčajné pocity, ako je brnenie;
- poruchy pohybu a koordinácie, závraty, stav zmätenosti;
- ospalosť, únava, svalová slabosť (svalová únava pri námahe);

- zápal (opuch, pocit horúčavy, bolesť) slizníc, kožná vyrážka;
- krvné poruchy (predĺžená doba krvácavosti);
- zvýšenie cholesterolu, triglyceridov (tukov) a enzýmov pečene (v krvných testoch);
- zníženie počtu bielych krviniek;
- zväčšenie prs u mužov;
- nedostatočnosť nadobličiek (môže spôsobiť únavu, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačku, zmätenosť).

Časté vedľajšie účinky

- závrat, bolesti hlavy;
- poruchy periférnej nervovej sústavy: združené zmyslové poruchy, svalová slabosť a atrofia svalov, zníženie šľachových reflexov a vazomotorické príznaky, ako sú návaly horúčavy, potenie a poruchy spánku;
- duševné poruchy (ako je strata pamäti, ťažké sústredenie);
- pohybové poruchy;
- zníženie počtu červených krviniek (anémia, s príznakmi ako bledosť kože a únava), zníženie počtu krvných doštičiek (môže viesť k ľahkej tvorbe modrín a ku krvácaniu);
- zápal pečene (autoimunitný) (môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, tmavo sfarbený moč);
- problémy s koordináciou svalov.

Častosť výskytu je neznáma

- horúčka;
- celková bolesť;
- červenanie, vysoký alebo nízky krvný tlak, pocity závratu/závrat pri rýchlom postavení;
- zvýšená tvorba slín;
- poruchy zraku: poruchy videnia, rozmazané videnie, dvojité videnie, skreslený obraz, problémy s pozeraním;
- oportúnna infekcia;
- poškodenie pečene (môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, tmavo sfarbený moč);
- znížená hladina kyseliny močovej pri vyšetrení krvi;
- zápal mechúra s krvácaním;
- prítomnosť krvi v moči, prítomnosť bielkovín v moči;
- poruchy rovnováhy;
- poruchy chute,
- poruchy trávenia,
- ovariálne makrocysty (s príznakmi alebo bez nich, ako je bolesť v panve, krvácanie z pošvy, menštruačné poruchy),
- znížená hladina androstendiónu (prekursora – východiskovej látky – pohlavných hormónov) na základe krvných testov u žien,
- znížená hladina testosterónu (pohlavného hormónu) na základe krvných testov u žien,
- zvýšená hladina globulínu (proteín, ktorý viaže pohlavné hormóny) viažuceho pohlavné hormóny na základe krvných testov,
- zvýšená hladina globulínu viažuceho kortikosteroidy v krvných testoch
- zvýšená hladina globulínu viažuceho tyroxín v krvných testoch
- znížená hladina voľného testosterónu (pohlavného hormónu) na základe krvných testov u mužov,
- hypogonadizmus (útlm funkcie pohlavných žliaz) u mužov (s príznakmi ako sú zväčšenie prs, zníženie libida, erektilná dysfunkcia, poruchy plodnosti),
- alergické reakcie, svrbenie.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich boli pozorované poruchy štítnej žľazy, neuropsychická retardácia, oneskorenie rastu a jeden prípad encefalopatie. Okrem toho boli pozorované niektoré príznaky hormonálnych zmien (napríklad nadmerný vývoj prsníkov u mužov a vaginálne krvácanie a/alebo skorý vývoj prsníkov u žien).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lysodren

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v pôvodnom obale. Po otvorení: 1 rok

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fľaške po EXP.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lysodren obsahuje

- Liečivo je mitotán. Každá tableta obsahuje 500 mg mitotánu.
- Ďalšie zložky sú kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza (E 460), makrogol 3350 a koloidný bezvodý oxid kremičitý.

Ako vyzerá Lysodren a obsah balenia

Tablety Lysodrenu sú biele, bikonvexné, okrúhle a ryhované tablety.

Lysodren sa dodáva v plastových fľaštičkách po 100 tabletách.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španielsko

+ 34 93 446 60 00

Výrobca

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Taliansko

alebo

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

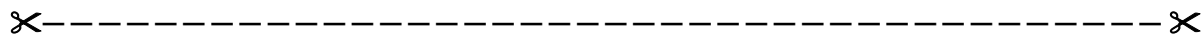
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.



KARTA PACIENTA UŽÍVAJÚCEHO LYSODREN

Užívam Lysodren (mitotán)	Meno môjho lekára je:
Som náchylný/á na akútnu nadobličkovú nedostatočnosť	 Tel:
V prípade, že budem potrebovať akútne ošetrenie, musia byť podniknuté preventívne opatrenia	Pre informácie o lieku prosím kontaktujte: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel: + 34 93 446 60 00</i> <u><i>medinfo-RD@esteva.com</i></u>