

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lysodren 500 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg митотан (*mitotane*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

От едната страна имат делителна черта, а от обратната страна са отпечатани буквите "BL" над "L1".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на напреднал (неоперабилен, метастатичен или рецидивирал) адренокортикален карцином (АКК).

Ефектът на Lysodren върху нефункциониращ адренокортикален карцином не е установен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследено от специалист с подходящ опит.

Дозировка

При възрастни лечението трябва да започне с 2-3 g митотан на ден, след което дозата постепенно да се увеличи (например, през интервали от 2 седмици) докато плазмените нива на митотан достигнат терапевтичния прозорец 14 – 20 mg/l.

Ако се налага спешен контрол на Cushing симптомите при пациенти с тежка симптоматика, може да са необходими по-високи начални дози между 4-6 g на ден и по-бързо увеличаване на дневната доза (например, всяка седмица). Начална доза, по-висока от 6 g дневно обикновено не се препоръчва.

Адаптиране на дозата, проследяване и прекъсване на лечението

Адаптирането на дозата се прави с цел да се достигне терапевтичен прозорец (плазмени нива митотан 14- 20 mg/l), което гарантира оптимално използване на Lysodren при приемливо ниво на безопасност. Има данни, според които се предполага, че плазмени нива на митотан над 14 mg/l могат да доведат до по-голяма ефикасност (вж. точка 5.1). Плазмени нива на митотан по-високи от 20 mg/l може да са свързани с тежки нежелани реакции, включително неврологична токсичност, и няма допълнителна полза от тях по отношение на ефикасността, поради което този праг не трябва да бъде надвишаван. Ето защо, плазмените нива на митотан трябва да се проследяват, за да се коригира дозата на Lysodren и да се избегне достигането на токсични нива. За допълнителна информация относно изследването на проби, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с неговите локални представители (вж. точка 7).

Дозата трябва да се адаптира индивидуално въз основа на проследяването на плазмените нива

на митотан и клиничната поносимост, докато плазмените нива на митотан достигнат терапевтичен прозорец 14 – 20 mg/l. Таргетната плазмена концентрация обикновено се достига за период от 3 до 5 месеца.

Плазмените нива на митотан трябва да се оценяват след всяка промяна в дозировката и през повтарящи се интервали от време (например, на всеки две седмици) до достигане на оптималната поддържаща доза. Мониторирането трябва да е по-често (например, всяка седмица), когато е използвана висока начална доза. Трябва да се вземе предвид факта, че приспособяването на дозата не води до незабавни промени в плазмените нива на митотан (вж. точка 4.4). Освен това, плазмените нива на митотан трябва да се измерват редовно (например, ежесмесчно) след достигане на поддържащата доза, поради натрупването му в тъканите.

Редовното проследяване (например, на всеки два месеца) на плазмените нива на митотан е необходимо и след прекъсване на лечението. Лечението може да бъде продължено, когато плазмените нива на митотан са в диапазона от 14 до 20 mg/l. Поради дългия полуживот на митотан, в продължение на седмици след спиране на лечението могат да се наблюдават значителни серумни концентрации.

При поява на тежки нежелани реакции, като невротоксичност, може да се наложи временно прекъсване на лечението с митотан. В случай на слаба токсичност, дозата трябва да се редуцира до достигане на максимална поносима доза.

Лечението с Lysodren трябва да продължи, докато се наблюдават клинични ползи. Ако не се наблюдават клинични ползи след 3 месеца при оптимална доза, лечението трябва да се прекрати завинаги.

Специални популации

Педиатрични пациенти

Опитът при деца е ограничен.

Дозата на митотан за деца не е добре установена, но изглежда еквивалентна на тази при възрастни, след коригиране според телесната повърхност.

При деца и юноши лечението трябва да започне с 1,5 до 3,5 g/m² дневно с цел да се достигне до 4 g/m² дневно. Както при възрастните, плазмените нива на митотан трябва да се проследяват, като се внимава особено много, когато достигнат 10 mg/l, тъй като е възможно да се наблюдава бързо покачване. Дозата може да се редуцира след 2 или 3 месеца в зависимост от плазмените нива на митотан или в случай на сериозна токсичност.

Чернодробно увреждане

Няма опит с употребата на митотан при пациенти с чернодробно увреждане, така че няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозата в тази група. Тъй като митотан се метаболизира главно в черния дроб, очаква се плазмените нива на митотан да се увеличат, ако чернодробната функция е нарушена. Употребата на митотан при пациенти с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е необходимо повишено внимание и проследяване на чернодробната функция. Проследяване на плазмените нива на митотан се препоръчва особено при тези пациенти (виж точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Няма опит в употребата на митотан при пациенти с бъбречно увреждане, така че данните не са достатъчни, за да се дадат препоръки за дозата в тази група. Употребата на митотан при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва, а в случаите на леко до умерено бъбречно увреждане е необходимо повишено внимание. Проследяване на плазмените нива на митотан се препоръчва особено при тези пациенти (виж точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Няма опит в употребата на митотан при пациенти в старческа възраст, така че не съществуват достатъчно данни, за да се даде препоръка за дозата в тази група. Необходимо е повишено внимание и конкретно се препоръчва често проследяване на плазмените нива на митотан при тези пациенти.

Начин на приложение

Общата дневна доза може да бъде разделена на два или три приема според удобството за пациента. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода по време на хранене с богати на мазнини храни (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да са предупредени да не използват таблетки с признаци на влошаване на качеството, а тези, които се грижат за тях – да слагат ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с таблетките.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Кърмене (вж. точка 4.6)

Едновременна употреба със спиронолактон (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението: Големите метастатични маси трябва да бъдат хирургично отстранени, доколкото е възможно, преди да започне лечението с митотан, за да се сведе до минимум риска от инфаркт и кръвоизлив в тумора, поради бързия цитотоксичен ефект на митотан.

Риск от надбъбречна недостатъчност: Всички пациенти с нефункциониращ тумор и 75% от пациентите с функциониращ тумор показват признаци на надбъбречна недостатъчност. Ето защо, при тези пациенти може да се наложи заместителна терапия със стероиди. Тъй като митотан увеличава плазмените нива на стероид-свързващите протеини, за оптимално дозиране при заместителната терапия със стероиди е необходимо определяне на свободния кортизол и кортикотропин (АСТН) (вж. точка 4.8). Глюкокортикоидната недостатъчност е по-честа, но може да има също и свързана минералокортикоидна недостатъчност и може да се наложи заместителната терапия със стероиди да бъде съответно адаптирана.

Шок, тежка травма или инфекция: Лечението с митотан трябва временно да се прекъсне веднага след шок, тежка травма или инфекция, тъй като неговото основно действие е потискане на надбъбречната функция. В такива случаи трябва да бъдат въведени екзогенни стероиди, тъй като потиснатата надбъбречна жлеза може да не започне веднага да отделя стероиди. Поради увеличаване на риска от остра адренална недостатъчност пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат веднага със своя лекуващ лекар при поява на нараняване, инфекция и някакво друго съпътстващо заболяване.

Проследяване на плазмените нива: Плазмените нива на митотан трябва да се проследяват, за да се коригира дозата на митотан, особено ако се счита, че са необходими високи начални дози. Възможно е да се наложи коригиране на дозата, за да се достигнат желаните терапевтични нива 14 - 20 mg/l и да се избегнат специфичните нежелани реакции (вж. точка 4.2). За допълнителна информация относно изследването на проби, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с неговите локални представители (вж. точка 7).

Чернодробно или бъбречно увреждане: Няма достатъчно данни в подкрепа на употребата на митотан при пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане. При пациенти с леко или умерено чернодробно, или бъбречно увреждане е необходимо повишено внимание и проследяването на плазмените нива на митотан е особено препоръчително (вж. точка 4.2).

При пациенти, лекувани с митотан, е наблюдавана чернодробна токсичност. Наблюдавани са

случаи на чернодробно увреждане (от хепатоцелуларен, холестатичен и смесен тип) и автоимунен хепатит. Периодично трябва да се следят функционалните чернодробни показатели (аланин трансаминазата [ALT], аспартат трансаминазата [AST], нивата на билирубина и алкалната фосфатаза [ALP]), особено през първите месеци от лечението или при необходимост от повишаване на дозата. Ако AST и/или ALT се повишат > 5 ULN, или ALP или нивата на билирубин > 2 ULN, съществува риск от чернодробно увреждане/недостатъчност. В този случай, лечението с Lysodren трябва да се прекъсне. Лечението може да бъде възобновено по преценка на лекаря в зависимост от тежестта на събитието, както и от клиничното състояние на пациента.

Нарушения на метаболизма и храненето: Независимо от дозата Lysodren триглицеридите трябва да се проследяват редовно, особено при пациенти с дислипидемия или с риск от дислипидемия (като метаболитен синдром, злоупотреба с алкохол, диета с високо съдържание на мазнини и др.). Може да се обмисли понижаваща триглицеридите терапия и спиране на Lysodren в случай на тежка хипертриглицеридемия, тъй като тя е потенциална причина за остър панкреатит.

Натрупване на митотан в тъканите: Маснатата тъкан може да служи като резервоар за митотан, което да доведе до удължен полуживот и потенциално натрупване на митотан. Следователно, въпреки постоянната доза, нивата на митотан може да се повишат. Ето защо, и след прекъсване на лечението, трябва да се проследяват плазмените нива на митотан (например, на всеки два месеца), тъй като е възможно да настъпи удължено освобождаване. Силно се препоръчва повишено внимание и строго проследяване на плазмените нива на митотан при лечение на пациенти с наднормено тегло и пациенти, които наскоро са намалили теглото си.

Нарушения на централната нервна система: Продължителното непрекъснато прилагане на високи дози митотан може да доведе до обратимо мозъчно увреждане и нарушаване на мозъчната функция. Редовно трябва да се правят поведенчески и неврологични оценки, особено когато плазмените нива на митотан надвишават 20 mg/l (вж. точка 4.8).

Нарушения на кръвта и лимфната система: Лечението с митотан може да засегне всички кръвни клетки. Често е съобщавано за левкопения (включително неутропения), анемия и тромбоцитопения при лечение с митотан (вж. точка 4.8). По време на лечение с митотан трябва да се проследява броят на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите.

Време на кървене: Удължено време на кървене е докладвано при пациенти, лекувани с митотан. При някои пациенти времето на кървене *in vitro* може да е нормално, но с патологична агрегация на тромбоцитите, предизвикана от аденозин дифосфат (АДФ). Това трябва да се вземе предвид, когато се обмисля хирургична намеса (вж. точка 4.8).

Варфарин и антикоагуланти от кумаринов тип: При прилагане на митотан при пациенти на лечение с антикоагуланти от кумаринов тип, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за промяна в изискванията за дозата на антикоагулантите (вж. точка 4.5).

Вещества, метаболизиращи чрез цитохром P450 и особено чрез цитохром 3A4: Митотан е индуктор на чернодробните ензими и трябва да се използва внимателно при едновременна употреба с лекарствени продукти, които се повлияват от чернодробния метаболизъм (вж. точка 4.5).

Пременопаузални жени: В тази популация са наблюдавани с повишена честота незлокачествени макрокисти на яйчника, често двустранни и множествени. Макрокистите на яйчника могат да бъдат симптоматични (например болка или дискомфорт в областта на таза, вагинално кървене или менструални нарушения) или асимптоматични. Съобщавани са изолирани случаи на усложнени кисти (торзия на аднексите и хеморагична руптура на киста). Наблюдавано е подобрение след прекратяване на приема на митотан. Жените трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако имат гинекологични симптоми, като кървене

и/или болка в таза. Препоръчва се периодично ултразвуково проследяване на яйчниците при пременопаузални жени, лекувани с митотан.

Педиатрични пациенти: При деца и юноши може да се наблюдава изоставане в нервнопсихичното развитие по време на лечение с митотан. В такива случаи трябва да се изследва тироидната функция, за да се идентифицира евентуално увреждане на щитовидната жлеза, свързано с лечението с митотан.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Спиринолактон: Митотан не трябва да се дава в комбинация със спиринолактон, тъй като това активно вещество може да блокира действието на митотан (вж. точка 4.3).

Варфарин и антикоагуланти от кумаринов тип: Има данни, че митотан ускорява метаболизма на варфарин чрез индукцията на чернодробните микрозомни ензими, което води до необходимост от увеличаване на дозата на варфарин. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за промяна в необходимата доза антикоагулант, когато митотан се прилага на пациенти, които са на лечение с антикоагуланти от кумаринов тип.

Вещества, метаболизиращи чрез цитохром P450: Доказано е, че митотан притежава индуциращ ефект върху цитохром P450 ензимите. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират чрез цитохром P450, могат да бъдат модифицирани. При липсата на информация относно специфичните P450 изоензими, които са ангажирани, трябва да се внимава, когато се предписват едновременно активни вещества, метаболизиращи по този път, като (наред с други) антиконвулсанти, рифабутин, рифампицин, гризеофулвин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Конкретно за митотан е установено, че има индуциращ ефект върху цитохром 3A4. Поради това е възможно да се променят плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират чрез цитохром 3A4. Необходимо е да се действа с повишено внимание при предписване на съпътстващи активни вещества, които се метаболизират чрез този път, като някои от примерите за това са сунитиниб, етопозид и мидазолам, и дозата трябва да бъде съответно адаптирана, когато се приемат едновременно с митотан. Индуцирането на ензимите е вероятно да продължи и след прекратяване на лечението с митотан.

Лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система: Митотан може да причини нежелани реакции от страна на централната нервна система при високи концентрации (вж. точка 4.8). Въпреки че няма специфична информация за фармакодинамичните взаимодействия в централната нервна система, това трябва да се има предвид, когато се предписват едновременно лекарствени продукти с депресивно действие върху централната нервна система.

Богати на мазнини храни: Данните, получени при митотан с различен състав сочат, че приемането му с богати на мазнини храни засилва абсорбцията на митотан.

Хормон-свързващ протеин: Доказано е, че митотан увеличава плазмените нива на хормон-свързващите протеини (напр., глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) и кортикостероид-свързващия глобулин (CBG)). Това трябва да се има предвид, когато се тълкуват резултатите от количествено определяне на хормони и може да доведе до гинекомастия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност показват аномалии в надбъбречните жлези на фетуса след експозиция на митотан. Митотан е открит в кръв от пъпната връв на фетус. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с митотан. Проучванията

при животни с подобни вещества показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Lysodren не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и след спиране на лечението, докато се отчитат плазмени нива на митотан, което може да продължи няколко месеца. Трябва да се има предвид удълженото елиминиране на митотан от организма след спирането на Lysodren (вж. точка 5.2).

Кърмене

Поради липофилната си природа е вероятно митотан да се екскретира в майчиното мляко. Поради вероятността за сериозни нежелани реакции при кърменото дете, кърменето е противопоказано по време на и след спиране на лечението с митотан (вж. точка 4.3), докато се отчитат плазмени нива на митотан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lysodren повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Амбулаторните пациенти трябва да бъдат предупредени, че не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните за безопасност се основават на литературата (главно ретроспективни проучвания). Повече от 80 % от пациентите, лекувани с митотан, са проявили поне един вид нежелана лекарствена реакция. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са групирани по честотата и системено-органни класове. Групите в зависимост от честотата са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Честота на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органни класове	Нежелани реакции		
	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Опортюнистична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Удължено време на кървене	Анемия Тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Надбъбречна недостатъчност		Тироидно нарушение Хипогонадизъм (при мъжете)
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит Хиперхолестеролемия Хипертриглицеридемия		Хипоурикемия
Психични нарушения	Състояние на обърканост		
Нарушения на нервната система	Атаксия Парестезия Вертиго Сомнолентност	Ментални увреждания Полиневропатия Двигателни нарушения Замаяност	Нарушения на равновесието

		Главоболие	
<i>Нарушения на очите</i>			Макулопатия Токсичност за ретината Двойно виждане Помътняване на лещите Зрително нарушение Замъглено виждане
<i>Съдови нарушения</i>			Хипертония Ортостатична хипотония Зачервяване
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	Възпаление на лигавицата Повръщане Диария Гадене Епигастрален дискомфорт		Хиперсаливация Дисгеузия Диспепсия
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Повишени чернодробни ензими	Автоимунен хепатит	Чернодробно увреждане (хепатоцелуларно/холестаично/смесено)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Кожен обрив		Сърбеж
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Мускулна слабост		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			Хеморагичен цистит Хематурия Протеинурия
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Гинекомастия		Макрокисти на яйчника
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Астения		Хиперпирексия Генерализирана болка
<i>Изследвания</i>	Увеличен холестерол в кръвта Увеличени триглицериди в кръвта		Намалена пикочна киселина в кръвта Понижение на андростендиона в кръвта (при жени) Понижение на тестостерона в кръвта (при жени) Повишение на глобулина, свързващ половите хормони Понижение на свободния тестостерон в кръвта (при мъже) Повишен кортикостероид-свързващ глобулин Повишен тироксин-свързващ глобулин

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревните нарушения са най-често докладваните (от 10 до 100 % от пациентите) и са обратими, когато дозата се намали. Някои от тези ефекти (анорексия) може да са признак на започващо нарушение в централната нервна система.

Нежелани реакции от страна на нервната система се появяват при приблизително 40 % от пациентите. В литературата се съобщават и други нежелани реакции от страна на централната нервна система, като нарушения на паметта, агресивност, централен вестибуларен синдром, дизартрия или синдром на Паркинсон. Сериозните нежелани реакции изглежда са свързани с кумулативната експозиция на митотан и най-вероятно се появяват при плазмени нива на митотан 20 mg/l или по-високи. При високи дози и след продължителна употреба може да настъпи влошаване на мозъчната функция. Нежеланите ефекти от страна на нервната система изглежда са обратими след преустановяване на лечението с митотан и намаляване на плазмените нива (вж. точка 4.4).

Кожните обриви, които се съобщават при 5 до 25 % от пациентите, изглежда нямат връзка с дозата.

За левкопения се съобщава при 8 до 12 % от пациентите. Удълженото време на кръвене изглежда се среща често (90 %), въпреки че точният механизъм на този ефект е неизвестен и връзката му с митотан или с подлежащото заболяване е несигурна, той трябва да се има предвид, когато се обмисля хирургична интервенция.

Активността на чернодробните ензими (гама-GT, аминотрансфераза, алкална фосфатаза) е често увеличена. Нивата на чернодробните ензими се нормализират, когато дозата митотан се намали или лечението се прекъсне временно или се прекрати. Въпреки това се съобщава за автоимунен хепатит при 7 % от пациентите, без друга информация за механизма. Наблюдавани са много редки сериозни случаи на чернодробно увреждане (остра чернодробна недостатъчност и чернодробна енцефалопатия).

Хипогонадизъм: описан е хипогонадизъм при мъжете (със симптоми като гинекомастия, намалено либидо, ерекtilна дисфункция, нарушения на фертилитета).

Пременопаузални жени

Описвани са незлокачествени макрокисти на яйчника (със симптоми като болка в таза, вагинално кървене, менструални нарушения или асимптоматични).

Педиатрични пациенти

По време на лечението с митотан може да се наблюдава нервнопсихично изоставане. При такива случаи трябва да се проучи тироидната функция, за да се идентифицира възможна тироидна недостатъчност, свързана с лечението с митотан. Хипотироидизъм и забавяне на растежа също могат да се наблюдават. Наблюдаван е един случай на енцефалопатия при педиатричен пациент на петия месец след започване на лечението; прието е, че този случай е свързан с повишено плазмено ниво на митотана от 34,5 mg/l. След шест месеца плазмените нива на митотана са били под доловимите стойности и пациентът е бил клинично оздравял. Наблюдавани са естрогенopodobни ефекти (като гинекомастия при пациенти от мъжки пол и развитие на гърдите и/или вагинално кървене при пациенти от женски пол).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането на митотан може да доведе до увреждане на централната нервна система, особено ако плазмените нива на митотан са над 20 mg/l. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението с Lysodren. Не са установени антидоти с доказан ефект при предозиране с митотан. Пациентът трябва внимателно да се наблюдава, като се вземе предвид, че увреждането е обратимо, но поради дългия полуживот и липофилната природа на митотан може да са необходими седмици за връщане към нормално състояние. Други ефекти трябва да се лекуват симптоматично. Поради липофилна си природа е малко вероятно митотан да може да се отделя при диализа.

Препоръчително е по-често проследяване на плазмените нива на митотан (на всеки две седмици) при пациенти с риск от предозиране (например, в случаите на бъбречно или чернодробно увреждане, пациенти със затлъстяване или пациенти, които наскоро са загубили тегло).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти. АТС код: L01XX23

Механизъм на действие

Митотан е активно вещество, което е цитотоксично за надбъбречната жлеза, въпреки че то очевидно може да причини и потискане на функцията без клетъчна деструкция. Неговият биохимичен механизъм на действие не е известен. Наличните данни предполагат, че митотан модифицира периферния метаболизъм на стероидите и също, че директно потиска кората на надбъбречната жлеза. Прилагането на митотан променя екстра-адrenalния метаболизъм на кортизола при хората, което води до намаляване на измеримите 17-хидроксикортикостероиди, въпреки че плазмените нива на кортикостероидите не се понижават. Митотан, както изглежда, причинява увеличено образуване на 6-бета-хидроксихолестерол.

Клинична ефикасност и безопасност

Митотан не е проучван в пълна програма за клинични изпитвания. Наличната клинична информация идва основно от публикувани данни за пациенти с неоперабилен или метастатичен карцином на надбъбречната жлеза. По отношение на общата преживяемост, четири проучвания стигат до извода, че лечението с митотан не увеличава степента на преживяемост, докато пет намират увеличаване в степента на преживяемост. Сред последните, три проучвания намират такова увеличаване само при пациенти, при които нивата на митотан в плазмата са над 14 mg/l.

Плазмените нива на митотан и възможната им връзка с ефикасността му са проучени в изпитването FIRM ACT - рандомизирано, проспективно, контролирано, незаслепено, многоцентрово паралелногрупово проучване за сравняване на ефикасността на етопосид, доксорубин и цисплатина плюс митотан (EDP/M) с тази на стрептозотоцин плюс митотан (Sz/M) като лечение от първа линия върху 304 пациенти. Според анализ на пациентите, постигнали нива на митотан ≥ 14 mg/l най-малко веднъж за шест месеца в сравнение с пациентите, при които нивата на митотан са били < 14 mg/l може да се предположи, че пациентите с плазмени нива на митотан ≥ 14 mg/l биха могли да имат подобрение по отношение на честотата на контрол на болестта (62,9% в сравнение с 33,5%; $p < 0,0001$). Тези резултати обаче трябва да се приемат предпазливо, тъй като оценката на ефектите на митотана не е била главен критерий за крайна оценка в това проучване.

Освен това, митотан отключва състояние на надбъбречна недостатъчност, което води до изчезване на синдрома на Cushing при пациенти със секретиращ карцином на надбъбречната жлеза и налага провеждането на заместителна хормонална терапия.

Педиатрична популация

Клиничната информация идва главно от проспективно проучване (n= 24 пациенти) при деца и юноши, на възраст от 5 месеца до 16 години (медиана на възрастта 4 години) при поставяне на диагнозата, които са с неоперабилен първичен тумор или проявяват рецидив на тумора или метастази; по-голямата част от децата (75 %) проявяват ендокринни симптоми. Митотан е прилаган самостоятелно или в комбинация с химиотерапия с различни средства. Като цяло интервалът без заболяване е 7 месеца (2 до 16 месеца). Има рецидиви при 40 % от децата; степента на 5-годишна преживяемост е 49 %.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При проучване, проведено при 8 пациенти с надбъбречен карцином, лекувани с 2 до 3 g митотан дневно, е установена много значима корелация между плазмената концентрация и общата доза митотан. Таргетната плазмена концентрация на митотан (14 mg/l) е достигната при всички пациенти в рамките на 3 до 5 месеца, а общата доза на митотан варира между 283 и 387 g (медиана на стойността: 363 g). Прагът от 20 mg/l е достигнат за кумулативни количества митотан от приблизително 500 g. При друго проучване, 3 пациенти с надбъбречен карцином са получавали Lysodren според точен протокол, позволяващ бързо прилагане на висока доза от продукта, ако продуктът се понася добре: 3 g (разделени на 3 приема) през първия ден, 4,5 g през втория ден, 6 g през третия ден, 7,5 g през четвъртия ден и 9 g през петия ден. Тази доза на Lysodren е поддържана или намалена в зависимост от нежеланите реакции и плазмените нива на митотан. Има положителна линейна корелация между кумулативната доза Lysodren и плазмените нива на митотан. При двама от 3 пациенти плазмени нива по-високи от 14 mg/l са достигнати в рамките на 15 дни, а при един от тях нива над 20 mg/l са достигнати в рамките приблизително на 30 дни. В допълнение, и при двете проучвания, при някои пациенти плазмените нива на митотан са продължили да се повишават, въпреки поддържането или намаляването на дневната доза митотан.

Разпределение

Данните от аутопсия на пациенти показват, че митотан е открит в повечето тъкани на тялото, като мастната тъкан е основното място на отлагане.

Биотрансформация

Проучванията на метаболизма при хора идентифицират съответната киселина, 1,1-(*o,p'*-дихлородифенил) оцетна киселина (*o,p'*-DDA), като основен метаболит в кръвта, заедно с по-малки количества 1,1-(*o,p'*-дихлородифенил) 2,2 дихлоретен (*o,p'*-DDE), аналог на митотан. Не се открива митотан в непроменен вид в жлъчката или в урината, където *o,p'*-DDA преобладава, заедно с няколко от неговите хидроксилирани метаболити. За индукцията на цитохром P450, вижте точка 4.5.

Елиминиране

След интравенозно приложение 25 % от дозата се екскретира под формата на метаболити за 24 часа. След преустановяване на лечението с митотан той бавно се освобождава от местата на натрупване в мастните тъкани, което води до съобщаван терминален плазмен полуживот, вариращ от 18 до 159 дни.

5.3 Пред клинични данни за безопасност

Неклиничните данни за общата токсичност на митотан са ограничени.

Не са правени проучвания за репродуктивна токсичност с митотан. Все пак се знае, че дихлородифенилтрихлоретанът (DDT) и други полихлорирани бифенилни аналози имат вреден ефект върху фертилитета, бременността и развитието, и може да се очаква, че митотан също притежава тези свойства.

Генотоксичният и карциногенен потенциал на митотан не е проучван.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Микрокристална целулоза (Е 460)
Макрогол 3350
Силициев диоксид, колоиден безводен.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне: 1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Квадратна, непрозрачна, бяла бутилка от HDPE с резба на гърлото, съдържаща 100 таблетки.
Вид опаковка – по 1 бутилка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

С този лекарствен продукт не трябва да боравят други лица, освен пациента и тези, които го обгрижват, и в никакъв случай бременни жени. Обгрижващите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с таблетките.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceutical S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/273/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване :28 април 2004 г.

Дата на последно подновяване : 28 април 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Италия

или

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Courmon d'Auvergne

Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lysodren 500 mg таблетки
митотан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 500 mg митотан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично
С това лекарство може да боравят само болните и тези, които ги обгрижват, след като си сложат ръкавици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отваряне: 1 година

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona France 109 Planta 4
08038 Barcelona
Испания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/273/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лизодрен (*Информацията на Брайлова азбука се прилага само върху външната картонена опаковка*)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя
Lysodren 500 mg таблетки
митотан (mitotane)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация..

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 1.a.i.4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Lysodren и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lysodren
3. Как да приемате Lysodren
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lysodren
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lysodren и за какво се използва

Lysodren е противотуморно лекарство, което съдържа активното вещество митотан.

Това лекарство се използва за лечението на симптомите на напреднал, неоперабилен, с метастази или рецидиващ карцином на надбъбречната жлеза.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Lysodren

На приемайте Lysodren

- ако сте алергични към митотан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите. Не трябва да кърмите по време на лечението с Lysodren.
- ако приемате лекарства, съдържащи спиронолактон (вижте “Други лекарства и Lysodren”)
- ако имате гинекологични проблеми, като кървене и/или болка в таза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Lysodren

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако едно от следните условия се отнася до Вас:

- ако се нараните (шок, тежка травма) или се появи инфекция, или някакво заболяване по време на лечението с Lysodren. Незабавно уведомете Вашия лекар, който може да реши временно да прекъсне лечението.
- ако имате проблеми с черния дроб: Информирайте Вашия лекар, ако развиете някои от следните признаци и симптоми на проблеми с черния дроб по време на лечение с Lysodren: сърбеж, пожълтяване на очите или кожата, потъмняване на урината и болка или дискомфорт в зоната на горната дясна част на стомаха. Вашият лекар трябва да Ви направи изследвания на кръвта, за да провери функцията на черния дроб преди лечение и по време на лечение с Lysodren, а също и по клинични показания. Вашият лекар може да реши да прекрати лечението с Lysodren.
- ако имате сериозни проблеми с бъбреците.
- ако използвате някое от долупоменатите лекарства (вижте „Други лекарства и Lysodren”).

- ако имате гинекологични проблеми като вагинално кървене, менструални нарушения и/или болка в таза.

С това лекарство не трябва да боравят други лица освен болния и тези, които го/я обгрижват, особено бременни жени. Обгрижващите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с лекарството.

По време на лечението с Lysodren

Lysodren може временно да понижи количеството на хормоните, произвеждани от надбъбречните Ви жлези (кортизол), но Вашият лекар ще коригира това с помощта на подходящи хормонални лекарства (стероиди).

Lysodren може да причини кървене, което продължава по-дълго от обичайното. Ако по време на лечението с Lysodren се налага да Ви бъде извършена операция или стоматологични процедури, Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери дали няма риск от продължително кървене.

Други лекарства и Lysodren

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не трябва да употребявате Lysodren с лекарства, съдържащи спиронолактон, често използван като диуретик при сърдечни, чернодробни или бъбречни заболявания.

Lysodren може да взаимодейства с определени лекарства. Ето защо, трябва да информирате Вашия лекар, ако употребявате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:

- варфарин или други антикоагуланти (за разреждане на кръвта), използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на Вашия антикоагулант.
- антиепилептици
- рифабутин или рифампицин, използвани за лечение на туберкулоза
- гризеофулвин, използван за лечение на гъбични инфекции
- растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- сунитиниб, етопозид – за лечение на раково заболяване
- мидазолам, използван като успокоително.

Lysodren с храни и напитки

За предпочитане е Lysodren да се приема по време на хранене с богати на мазнини храни, като мляко, шоколад, масло.

Бременност, кърмене и фертилитет

Lysodren може да навреди на плода. Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, за да разберете дали трябва да спрете или да продължите да приемате Lysodren.

Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на и дори след спиране на лечението с Lysodren. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Поради вероятността от сериозни нежелани реакции за Вашето бебе не трябва да кърмите по време на и дори след спиране на лечението с Lysodren. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Lysodren оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Посъветвайте се с Вашия лекар.

3. Как да приемате Lysodren

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза за възрастни е 2 до 3 g (4 до 6 таблетки) дневно.

Вашият лекар може да започне лечението с по-високи дози от 4 до 6 g (8 до 12 таблетки).

За да определи оптималната за Вас доза, Вашият лекар редовно ще проследява нивата на Lysodren в кръвта Ви. Той може да вземе решение да спре временно лечението с Lysodren или да намали дозата, ако имате някои нежелани лекарствени реакции.

Употреба при деца и юноши

Началната дневна доза Lysodren е 1,5 до 3,5 g/m² телесна повърхност (тя ще бъде изчислена от Вашия лекар според теглото и ръста на детето). Опитът при тази възрастова група пациенти е много ограничен.

Начин на приложение

Трябва да поглъщате таблетките с чаша вода по време на хранене с богати на мазнини храни. Може да разделите общата дневна доза на два или три приема.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lysodren

Информирайте веднага Вашия лекар, ако случайно сте приели повече Lysodren, отколкото е необходимо, или ако дете е погълнало случайно някакво количество.

Ако сте пропуснали да приемете Lysodren

Ако случайно сте пропуснали една доза, просто вземете следващата както е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Веднага кажете на Вашия лекар при поява на някоя от следните нежелани реакции:

- Надбъбречна недостатъчност: умора, болки в корема, гадене, повръщане, диария, обърканост
- Анемия: бледост на кожата, мускулна уморяемост, задух, световъртеж (особено при изправяне)
- Чернодробно увреждане: пожълтяване на кожата и очите, сърбеж, гадене, диария, умора, тъмно оцветяване на урината
- Нарушения на нервната система: двигателни нарушения и нарушения на координацията, неестествени усещания (като изтръпване), загуба на паметта, затруднена концентрация, затруднения в говора, световъртеж

Тези симптоми може да са признак на усложнения, за които може да е необходимо специално медикаментозно лечение.

Нежеланите реакции може да се появяват с определена честота, която се определя както следва:

- много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души
- чести: може да засегнат до 1 на 10 души
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Много чести нежелани реакции

- повръщане, гадене, диария, коремна болка
- липса на апетит
- неестествени усещания, като изтръпване
- двигателни нарушения и нарушения на координацията, световъртеж, състояние на обърканост
- сънливост, умора, мускулна слабост (умора на мускулите при физическо натоварване)
- възпаление (подуване, затопляне, болка) на лигавиците, кожен обрив
- нарушения на кръвта (удължено време на кръвосъсирване)
- повишаване на холестерола, триглицеридите (масти) и чернодробните ензими (при кръвни тестове)
- намаляване броя на белите кръвни клетки
- развитие на гърди при мъжете
- надбъбречна недостатъчност (може да причини умора, болка в корема, гадене, повръщане, диария, обърканост)

Чести нежелани реакции

- замаяност, главоболие
- нарушения на периферната нервна система: свързани с нарушена сетивност, мускулна слабост и мускулна атрофия, намаляване на сухожилния рефлекс и вазомоторни симптоми (като топли вълни, изпотяване и нарушения на съня)
- умствени нарушения (като отслабване на паметта, затруднена концентрация)
- двигателни нарушения
- намаляване на червените кръвни клетки (анемия със симптоми като бледност на кожата и умора), намаляване на тромбоцитите в кръвта (може да Ви направи по-податливи към образуване на синини и кръвене)
- хепатит (автоимунен) (може да доведе до пожълтяване на кожата и очите, и тъмно оцветяване на урината)
- затруднена мускулна координация

С неизвестна честота

- треска
- генерализирана болка
- зачервяване, високо или ниско кръвно налягане, чувство на замаяност/световъртеж при внезапно изправяне
- увеличено слюноотделяне
- нарушения на очите: нарушения на зрението, замъглено виждане, двойно виждане, изкривяване на образите, оплакване от отблясъци
- опортюнистична инфекция
- чернодробно увреждане (може да причини пожълтяване на кожата и очите, тъмно оцветяване на урината)
- намаляване на пикочната киселина при кръвни тестове
- възпаление на пикочния мехур с кръвене
- наличие на кръв и белтък в урината
- нарушено равновесие
- изкривено вкусово усещане
- нарушение на храносмилането
- макрокисти на яйчника (със или без симптоми като болка в таза, вагинално кръвене, менструални нарушения)
- понижен андростендион (прекурсор на половите хормони) в изследвания на кръвта при жени
- понижен тестостерон (полов хормон) в изследвания на кръвта при жени
- повишен глобулин, свързващ половите хормони (протеин, който свързва половите хормони), в изследвания на кръвта
- повишен кортикостероид-свързващ глобулин при изследвания на кръвта
- повишен тироксин-свързващ глобулин при изследвания на кръвта
- понижен свободен тестостерон (полов хормон) в изследвания на кръвта при мъже

- хипогонадизъм при мъжете (със симптоми като прекомерно развитие на гърдите, намалено либидо, еректилна дисфункция, нарушения на фертилитета).
- алергични реакции, сърбеж.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

При деца и юноши са наблюдавани проблеми с щитовидната жлеза, забавено нервно-психично и физическо развитие, както и един случай на енцефалопатия. Освен това са наблюдавани някои признаци на хормонални промени (като свръхразвитие на гърдите при момчета и вагинално кървене и/или ранно развитие на гърдите при момичета).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lysodren

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка. След отваряне: 1 година.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след "Годен до:".

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарства.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lysodren

- Активно вещество: митотан. Всяка таблетка съдържа 500 mg митотан.
- Други съставки : царевично нишесте, микрокристална целулоза (E 460), макрогол 3350 и силициев диоксид, колоиден безводен.

Как изглежда Lysodren и какво съдържа опаковката

Таблетките Lysodren са бели, двойно изпъкнали, кръгли и с делителна черта. Lysodren се предлага в пластмасови бутилки, съдържащи 100 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Италия

или

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
ФРАНЦИЯ

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.emea.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения..

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.