

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 с помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на напреднал (неоперабилен, метастатичен или рецидивирал) карцином на кората на над бъбречната жлеза. Ефектът на Lysodren върху нефункционален карцином на кората на над бъбречната жлеза не е установен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследено от опитен специалист.

Целта на промените в дозата е да се достигне терапевтичен прозорец (плазмени нива на митотан между 14 и 20 mg/L), което гарантира оптимално използване на Lysodren при приемливо ниво на безопасност. Всъщност, неврологичната токсичност се свързва с нива над 20 mg/L, ето защо този праг не трябва да се достига. Някои по-редки свидетелства говорят, че плазмени нива на митотан над 14 mg/L могат да доведат до по-голяма ефикасност. Поради този факт, плазмените нива на митотан трябва да бъдат следени, за да се регулира дозировката на Lysodren и да се избегне достигането на токсичните нива.

Препоръчително е плазмените нива на митотан да се тестват след всяка промяна в дозировката и на равни периоди от време (например, на всеки две седмици) до достигане на оптималната поддържаща доза. При повторно регулиране на дозировката трябва да се вземе предвид факта, че регулирането не води до незабавни промени в плазмените нива на митотан (раздел 4.4). Освен това, измерването на плазмените нива на митотан трябва да се прави редовно (например, ежемесечно), дори и след достигане на поддържащата доза, поради натрупването му в тъканите.

Редовното проследяване (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 продължителния полуживот на митотан, в продължение на седмици след спиране на лечението могат да се наблюдават значителни серумни концентрации.

Възрастни пациенти (над 18 години)

Лечението трябва да започне с 2-3 g Lysodren дневно и дозата да бъде покачвана на стъпки, докато плазмените нива на митотан достигнат терапевтичния прозорец при приемлива безопасност, което обикновено отговаря на кумулативна доза от 75 g. Общата дневна доза може да се раздели на два или три приема според това как е по-удачно за пациента, като се препоръчва Lysodren да се приема по време на хранене (виж точка 4.5).

При някои пациенти, при които спешно трябва да се контролират симптомите на болестта на Къпина, началната доза Lysodren може да достигне и високи нива от 4-6 g дневно, на равни приеми, до достигане на кумулативна доза от 75 g (след около 15 дни). В този случай, плазмените нива на митотан трябва да бъдат стриктно наблюдавани (например, всяка седмица). В общия случай, не се препоръчва надвишаване на дозата от 6g/ден.

.Ако се появят сериозни нежелани странични реакции, като невротоксичност, може да се наложи лечението с митотан да бъде прекратено временно. В случаи на лека токсичност дозировката трябва да се намали, докато се достигне до максималната поносима от пациента дозировка.

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.

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на митотан при пациенти под 18 години не е установена и понастоящем има само много ограничени данни за тази възрастова група.

Дозата на митотан за деца не е добре установена, но изглежда еквивалентна на тази при възрастни: лечението трябва да започне при 1,5 до 3,5 g/m²/ден при деца и юноши и може да се намали след 2 или 3 месеца според плазмените нива на митотан. Дозите трябва да се намалят в случай на сериозни прояви на токсичност, като при възрастните (виж по-горе).

Общата дневна доза може да се раздели на два или три приема, според това как е по-удачно за пациента, като се препоръчва Lysodren да се приема по време на хранене.

Чернодробно увреждане

Тъй като митотан се метаболизира основно през черния дроб, очаква се плазмените нива на митотан да се увеличат, ако чернодробната функция е влошена. Няма опит с употребата на митотан при влошена чернодробна функция, така че няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозата в тази група. Докато не се получат допълнителни данни, употребата на митотан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не се препоръчва, а в случаите на лека до умерена чернодробна недостатъчност трябва да се подхожда с внимание. 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 бъбречна недостатъчност, така че данните не са достатъчни, за да се дадат препоръки за дозата в тази група. Докато не се получат допълнителни данни, употребата на митотан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност не се препоръчва, а в случаите на лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се внимава. Проследяването на плазмените нива на митотан се препоръчва особено при тези пациенти (виж точка 4.4).

Пациенти в напреднала възраст

Няма опит в употребата на митотан при пациенти в напреднала възраст, така че не съществуват достатъчно данни, за да се даде препоръка за дозата в тази група. Докато не се получат допълнителни данни, трябва да се внимава и настойчиво се препоръчва често проследяване на плазмените нива на митотан.

4.3 Противопоказния

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

Кърменето е противопоказно, докато се приема митотан. Трябва да се има предвид удълженото елиминиране на митотан от организма след спирането на Lysodren (виж точка 4.6).

Lysodren и спиринолактон не трябва да се прилагат едновременно (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението: Всички възможни туморни тъкани трябва да бъдат хирургично отстранени от големите мета статични маси, преди да започне прилагането на митотан. Това е необходимо, за да се сведе до минимум възможността от инфаркти и кръвоизливи в тумора, поради бързия цитотоксичен ефект на митотан.

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 над бъбречната функция. В такива случаи трябва да бъдат въведени екзогенни стероиди, тъй като потиснатата над бъбречна жлеза може да не започне веднага да отделя стероиди. Поради увеличаване на риска от остра над бъбречна недостатъчност пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат веднага със своя лекуващ лекар, ако се получи нараняване, инфекция и други заболявания. Пациентите трябва да носят със себе си картата, придружаваща листовката на лекарството, която указва, че са склонни към над бъбречна недостатъчност, и, ако се наложи спешна медицинска намеса, трябва да се вземат съответни предпазни мерки.

Проследяване на плазмените нива: Проследяването на плазмените нива на митотан трябва да се извършва, за да се регулира дозата на Lysodren. Това е особено препоръчително в случаите, в които прилагането в по-високи начални дози се смята за необходимо (например, пациенти със силно изразена симптоматика), за да се достигнат по-бързо желаните терапевтични нива. Терапевтичният обхват на митотан е между 14 mg/l и 20 mg/l. Може да е необходима корекция на дозата, за да се достигне подходящото терапевтично ниво (виж точка 4.2) и да се избегнат специфичните нежелани реакции. Плазмени нива на митотан, по-високи от 20 mg/l, могат да бъдат свързани с тежки нежелани ефекти и да не носят допълнителна полза по отношение на ефикасността.

При пациенти с тежко чернодробно заболяване или тежко бъбречно увреждане не съществуват достатъчно данни в подкрепа на употребата на митотан (виж точка 4.2). При пациенти с лека или умерена чернодробна недостатъчност трябва да се прояви особено внимание и да се провежда наблюдение на чернодробната биохимия. При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане трябва да се подхожда внимателно. Проследяването на плазмените нива на митотан е особено препоръчително при пациенти с чернодробно заболяване и/или бъбречна недостатъчност (виж точка 4.2), при които лечението с Lysodren е наложително.

Нагрупване на митотан в тъканите: Митотан се складира в мастните тъкани, които служат като резервоари на активната съставка, което пък води до удължен полуживот. В резултат, въпреки постоянната доза, нивата на митотан може да се повишат. Ето защо е необходимо плазмените нива на митотан да се наблюдават (например, два пъти месечно) дори и след прекъсване на лечението. Освен това, трябва да се подхожда внимателно при лечението на пациенти с наднормено тегло, тъй като може да настъпи продължително освобождаване на митотан и поради това е необходимо да се провежда стриктно наблюдение върху плазмените му нива.

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

Риск от над бъбречна недостатъчност: Значителен процент от лекуваните пациенти показват признаци на над бъбречна недостатъчност. Следователно, при тези пациенти може да е необходима заместваща терапия със стероиди. Тъй като митотан повишава плазмените нива на стероид-свързващите протеини, са необходими определения на свободния кортизол и кортикотропин (АСТН) за оптимално дозиране на заместващата терапия със стероиди (виж точка 4.8).

Жени с детероден потенциал: Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с митотан (виж точка 4.6).

Време на кървене: Удължено време на кървене е докладвано при пациенти, лекувани с митотан, и това трябва да се вземе предвид, когато се обмисля хирургична намеса (виж точка 4.8).

Варфарин и антикоагуланти от кумаринов тип: Лекарите трябва внимателно да проследяват пациентите за промяна в изискванията за дозата на антикоагулантите, когато митотан се прилага на пациенти, които са на лечение с антикоагуланти от кумаринов тип (виж точка 4.5).

Митотан е индуктор на чернодробните ензими и трябва да се използва внимателно при случаите на съвместна употреба с лекарствени продукти, които се повлияват от индукцията на чернодробните ензими (виж точка 4.5).

Педиатрична популация:

При деца може да се наблюдава изоставане в невропсихичното 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 този медикамент може да блокира действието на митотан (виж точка 4.3).

Варфарин и антикоагуланти от кумаринов тип: Има данни, че митотан ускорява метаболизма на варфарин по механизма на индукцията на чернодробните микрозомни ензими, което води до увеличение на дозата на варфарин. Следователно, лекарите трябва внимателно да проследяват пациентите за промяна на изискванията относно дозата на антикоагуланти, 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 продуктите, които се метаболизират през 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*).

Медикаменти, действащи върху централната нервна система: Митотан може да отключи нежелани ефекти от страна на централната нервна система при високи концентрации (виж 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.

Храна и масла: Данните с различни състави на митотан сочат, че приемането с храна и/или масла усилва абсорбцията (виж точка 5.2).

Хормон-свързващ протеин: Доказано е, че митотан увеличава плазмения хормон-свързващ протеин: това трябва да се има предвид, когато се тълкуват резултатите от количествените определяния на хормони.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност показват неблагоприятно влияние на митотан върху здравето на фетуса. Проведени са репродуктивни

проучвания при животни с митотан. Проучванията при животни със сходни вещества показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Lysodren трябва да се прилага на бременни само, ако има несъмнена нужда и ако клиничната полза несъмнено надвишава всеки потенциален риск за зародиша.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Трябва да се има предвид удълженото елиминиране на митотан от организма след спирането на Lysodren.

Кърмене

Поради липофилната си природа е вероятно митотан да се екскретира през майчиното мляко. Кърменето е противопоказно, докато се приема митотан (виж точка 4.3.). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се прекъсне лечението с Lysodren, като при всеки отделен случай се вземе предвид важноста на терапията за майката. Трябва да се има предвид удълженото елиминиране на митотан от организма след спирането на Lysodren.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lysodren повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като може да се получи седация, сънливост, световъртеж и други нежелани лекарствени реакции върху централната нервна система, амбулаторните пациенти трябва да бъдат предупредени да внимават при шофиране, работа с машини и други опасни занимания, които изискват състояние на психична и физическа концентрация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повече от 80 % от пациентите, лекувани с митотан са проявили поне един вид нежелана лекарствена реакция. Основните видове нежелани лекарствени реакции са следните:

Система Орган Клас	Нежелани реакции (честота)		
	<i>Много често</i> ($\geq 1/10$)	<i>Често</i> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)</i> <i>или много редки ($< 1/10\ 000$), вкл. отделни съобщения</i>
Инфекции и инфестации			Опортюнистични микози
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Удължено време на кръвене	Тромбоцитопения Анемия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия Хипертриглицеридемия		Хипоурикемия
Нарушения на нервната система и психични нарушения	Атаксия Объркване Миастения Парестезия Анорексия Астения Вертиго Сънливост	Замаяност Умствено изоставане Главоболие Полиневропатия Двигателни нарушения	
Нарушения на очите			Макулопатия Токсичност за ретината Двойно виждане Помътняване на лещите Влошаване на зрението Замъглено зрение
Сърдечни и съдови нарушения			Хипертония Ортостатична хипотония Зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Епигастрален дискомфорт Диария Повръщане Мукозити		Хиперсекреция на слюнка
Хепато-билиарни нарушения			Увреждане на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хеморагичен цистит Хематурия Протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Хиперпирексия
Изследвания	Увеличен плазмен холестерол Увеличени плазмени		Намалена пикочна киселина в кръвта

	триглицериди Завишени чернодробни ензими		
--	--	--	--

□ 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) могат да представляват признак на започващо нарушение в централната нервна система.

□ Нежелани ефекти от страна на нервната система се получават при приблизително 40 % от пациентите. В литературата се съобщават и други нежелани ефекти от страна на централната нервна система, като нарушения на паметта, агресивност, централен вестибуларен синдром, дизартрия или синдром на Паркинсон. Сериозните нежелани ефекти изглежда са свързани с кумулативната експозиция на митотан и най-вероятно се получават, когато плазмените нива на митотан са 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 (виж точка 4.4).

□ Метаболитни нарушения, като увеличения на плазмения холестерол или триглицериди, са много чести.

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

□ За левкопения се съобщава при 8 до 12 % от пациентите. Удълженото време на кръвене изглежда се среща често (в 90 процента от случаите): 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. Авто-имунен хепатит е съобщен при 7 % от пациентите, без друга информация за механизма. Чернодробните ензими се нормализират, когато дозата на митотан се намали. Докладван е случай на холестатичен хепатит. Ето защо, не може да се изключи възможността за увреждане на черния дроб, провокирано от митотан.

□ Други изолирани нежелани ефекти, които се съобщават, включват: очите (влошаване на зрението, макулопатия, замъглено зрение, двойно виждане, помътнявания на лещите, токсичност за ретината); бъбреците и пикочните пътища (хематурия, хеморагичен цистит, протеинурия); сърдечно-съдова система (хипертония или ортостатична хипотония, и зачервяване); и някои други ефекти, включващи генерализирана болезненост; хиперпирексия; намалена пикочна киселина в плазмата.

□ Поради адренолитичната активност и действието върху кортизоловия метаболизъм от страна на митотан, терапията с него индуцира състояние на функционална над бъбречна недостатъчност, което изисква добавяне на хормони. Тъй като митотан увеличава плазмените нива на стероид-свързващите протеини, необходими е да се определят свободния кортизол и АСТН за оптимално дозиране на заместващата стероидна терапия (виж точка 4.4)

При педиатрични пациенти:

Нарушения на нервната система: 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 при лечение с митотан.

4.9 Предозиране

Предозирането на митотан може да доведе до влошаване на функциите на централната нервна

система, особено ако плазмените нива на митотан са над 20 mg/l. Не са установени антитоти с доказан ефект при предозиране с митотан. Пациентът трябва внимателно да се наблюдава, като се вземе предвид, че влошаването 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

Митотан е активно вещество, което е цитотоксично за над бъбречните жлези, въпреки че то може да причини адренална инхибиция, както изглежда без клетъчна деструкция. Неговият биохимичен механизъм на действие е неизвестен. Налични са данни, които предполагат, че митотан модифицира периферния метаболизъм на стероидите, а така също директно потиска кората на над бъбречната жлеза. Прилагането на митотан променя екстра-адреналния метаболизъм на кортизола при човека, което води до намаляване на измеримите 17-хидроксид кортикостероиди, като при това плазмените нива на кортикостероидите не спадат. Митотан, както изглежда, причинява увеличено образуване на 6-бета-хидроксил холестерол.

Митотан не е проучван в клинична терапевтична програма. Наличната клинична информация идва основно от публикувани данни за пациенти с неоперабилен или метастатичен карцином на над бъбречната жлеза. Що се касае до цялостната 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. Що се касае до обща или частична туморна и/или метастазна регресия, единадесет проучвания показват известна степен на подобрене и понякога продължителни ремисии. Все пак, при няколко проучвания обективните критерии за оценка на туморния отговор липсват или не се съобщават. Въпреки това, има някои проучвания, които предоставят точна информация относно туморната регресия или изчезване и доказват, че праг от 14 mg/l изглежда е необходим, за да се даде началото на обективна туморна регресия. Освен това, митотан отключва състояние на над бъбречна недостатъчност, което води до изчезване на синдрома на Къшинг при пациенти със секретиращ карцином на над бъбречните жлези и налага провеждането на заместваща хормоно-терапия.

Педиатрична популация: клиничната информация идва главно от едно обширно ретроспективно проучване при деца (медиана на възрастта 4 години), 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 комбиниран в химиотерапия с различни агенти. Като цяло интервалът без болест е 7 месеца (2 до 16 месеца). Има рецидиви при 40 % от децата; степента на преживяемост за 5 години е 49 %.

Наблюдаваните нежелани странични реакции са почти сравними с тези при възрастни; могат да се наблюдават обаче и нервнопсихично изоставане, хипотиреоидизъм и забавяне на растежа.

5.2 Фармакокинетични свойства

При едно проучване, извършено при пациенти с карцином на над бъбречната жлеза, лекувани с 2 до 3 g дневно митотан, е установена силно изразена корелация между плазмената концентрация на митотан и общата доза митотан. Прицелната плазмена концентрация на

митотан (14 mg/l) е достигната при всички пациенти в рамките на 3 до 5 месеца и общата доза на Lysodren варира между 283 и 387 g x дни лечение (медиана на стойността: 363 g x дни лечение). Прагът от 20 mg/l е достигнат за кумулативни количества митотан от приблизително 500 g. При едно друго проучване 3 пациента с карцином на над бъбречната жлеза получават Lysodren според точен протокол, позволяващ бързо прилагане на висока доза от продукта, ако продуктът се понася добре: 3 g (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 продължена или намалена в зависимост от страничните ефекти 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 от повече 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 продължили да се повишават, въпреки поддържащата доза или намаляване на дневната доза на митотан.

Прилагането на Lysodren таблетки с храната усилва абсорбцията (виж точка 4.2), въпреки че не е правено количествено измерване на относителната био-наличност.

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

Проучванията на метаболизма при хора идентифицират съответната киселина, *o,p'*-DDA, като основния метаболит в кръвта, заедно с по-малки количества от *o,p'*-DDE аналог на митотан. Не е намерен непроменен митотан в жлъчката или в урината, където *o,p'*-DDA преобладава, заедно с няколко от неговите хидроксилирани производни.

След интравенозно прилагане 25 % от дозата се екскретира като метаболит 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.

За индукция на цитохром P450 виж точка 4.5.

5.3 Пред клинични данни за безопасност

Не клиничните данни за общата токсичност на митотан са ограничени. Не са извършвани проучвания за репродуктивна токсичност с митотан. Все пак се смята, че 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 канцерогенен потенциал на митотан не са проучвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

Квадратна, непрозрачна, бяла пластмасова бутилка от HDPE, съдържаща 100 таблетки. Една бутилка в опаковка.

6.6 Специални условия за изхвърляне и други видове обработка

С този лекарствен продукт не трябва да боравят други лица, освен пациента и неговия/нейния обгрижващ, и в никакъв случай бременни жени. Обгрижващите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с таблетките.

Да не се използват таблетки, които показват признаци на влошаване на качеството; те трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Неизползвани опаковки или частично празни бутилки трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/273/001

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

28/04/2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23/03/2007

Подробна информация за този медикамент можете да намерите на Интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bristol-Myers Squibb S.p.A.
Via del Murillo Km. 2.800
04010 Sermoneta (Latina)
Италия

Б УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (виж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2)

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА МЕДИКАМЕНТА**

Не са приложими.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lysodren 500 mg таблетки
Mitotane

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една таблетка съдържа 500 mg митотан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка.
Бутилка от 100 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба.
Прочетете внимателно листовката, преди да отворите флакона.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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 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

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lysodren

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lysodren 500 mg таблетки
Mitotane

Перорална употреба.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Прочетете внимателно листовката, преди да отворите бутилката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне: 1 година

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 таблетки

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Lysodren 500 mg таблетки Mitotane

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции се влоши, или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, уведомете за това вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Lysodren и за какво се използва
2. Преди да приемете Lysodren
3. Как да приемате Lysodren
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lysodren
6. Допълнителна информация

В края на тази листовка е приложена карта на пациента, приемащ Lysodren. Трябва внимателно да я изрежете, да я попълните и да я носите постоянно със себе си.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LYSODREN И ЗА КАКВО СА ИЗПОЛЗВА

Lysodren е противотуморно лекарство.

Това лекарство се използва за лечението на симптомите на напреднал, неоперабилен, с метастази или рецидивирал карцином на над бъбречната жлеза.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LYSODREN

На приемайте Lysodren:

- Ако сте алергични /свръхчувствителни/ към митотан или към някоя от останалите съставки на Lysodren.
- Ако кърмите /вижте раздела Кърмене/.
- Ако в момента се лекувате със спиронолактон (лекарство, често използвано за лечение на сърдечни, чернодробни или бъбречни заболявания). Трябва да се консултирате с Вашия лекар дали да приемате спиронолактон, или не (вижте “Прием на други лекарства:”).

Обърнете специално внимание при лечението с Lysodren:

Поради ефектите на Lysodren, Вашият лекар може да Ви предпише някаква хормонална терапия (стероиди), докато приемате Lysodren.

- На всяка цена трябва да се свържете с Вашия лекар, ако сте се наранили, имате инфекция или сте болни.
- Вашият лекар може да прецени да спре временно Lysodren, ако имате шок, тежка травма или инфекция. **Винаги носете със себе си картата, която е в края на тази листовка.**

- Информирайте Вашия лекар, ако имате сериозно чернодробно или бъбречно заболяване, тъй като в такива случаи Lysodren може да не е подходящ за Вас.

Прием на други лекарства

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Lysodren не трябва да се предписва и приема в комбинация със spironolactone - медикамент, който често се използва за лечение на сърдечни, чернодробни или бъбречни заболявания (вижте “Не приемайте Lysodren”).

Lysodren отслабва ефекта на лекарството warfarin (това лекарство разрежда кръвта и се използва за предпазване от образуване на тромби). Ето защо, винаги трябва да информирате Вашия лекар, ако приемате лекарства за разреждане на кръвта.

Lysodren може да си взаимодейства и с някои други лекарства, като:

- Лекарства, използвани за лечение на епилепсия (например, антиконвулсанти).
- Лекарства, използвани за лечение на туберкулоза (например, rifabutin или rifampicin).
- Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (например, griseofulvin)

Lysodren може също така да си взаимодейства и с един билков препарат, наречен St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

Прием на Lysodren с храни и напитки:

За предпочитане е Lysodren да се приема по време на хранене.

Приемът на Lysodren с храна или масла може да ускори абсорбирането му.

Бременност и кърмене:

Допитайте се до Вашия лекар или фармацевт преди да приемате каквито и да е лекарства.

Бременност

Ако забременеете, Вашия лекар може да реши да промени лечението Ви, тъй като Lysodren може да навреди на плода. Ето защо е наложително да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете.

Ако сте жена в детородна възраст, би следвало да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Lysodren. Това се отнася и за периода след спиране на лечението. Lysodren се елиминира много бавно; могат да минат няколко месеца до пълното му изчезване от вашето тяло. Ето защо е редно да поговорите с Вашия лекар относно използването на ефективни контрацептиви, след като сте спрели приема на Lysodren.

Кърмене

Допитайте се до Вашия лекар или фармацевт преди да приемате каквито и да е лекарства.

Не приемайте Lysodren, докато кърмите детето си. Lysodren се отлага в кърмата.

Ето защо е редно да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите детето си (вижте “Не приемайте Lysodren”). Вашият лекар ще прецени дали да прекратите лечението с Lysodren или да спрете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Lysodren оказва огромно влияние върху способността ви да шофирате и да оперирате с машини. Ето защо трябва да уведомите лекаря си ако шофирате, ако се налага да работите с машини или ако извършвате потенциално опасни дейности, изискващи повишена умствена или физическа концентрация.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LYSODREN

Дозировка и начин на прилагане:

Лечението трябва да се започне от специалист с подходящ опит, докато се постигне стабилен режим на дозиране.

Винаги приемайте Lysodren точно по начина, предписан от Вашия лекар. Ако имате съмнения относно приема, трябва да ги обсъдите с вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар вероятно ще проверява редовно количеството на Lysodren в кръвта ви, за да определи най-подходящата дозировка за лечение на вашето заболяване.

Възрастни

Обичайната доза при започване на лечението е 2-3 g (4 до 6 таблетки) Lysodren дневно. В определени случаи, Вашия лекар може да започне лечението с по-високи дози от 4-6 g (8 до 12 таблетки).

Общата дневна доза може да бъде приложена на два или три приема.

Таблетките трябва да се приемат с вода и, за предпочитане, по време на хранене.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате нежелани лекарствени реакции при лечението с Lysodren. Лекарят може да вземе решение да спре временно Lysodren или да намали дозата, ако имате нежелани лекарствени реакции (особено от страна на централната нервна система).

Деца

За възрастовата група под 18 години са налице много ограничени данни.

Дневната доза на Lysodren за деца трябва да бъде изчислена от Вашия лекар според теглото и ръста на детето. Можете да прилагате Lysodren на деца на два или три разделени приема според това, как е по-удобно за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lysodren:

Моля информирайте веднага Вашия лекар, ако случайно сте приели повече Lysodren, отколкото би трябвало, или ако дете приеме повече, или ако при Вас или детето се появят нежелани реакции (на централната нервна система или храносмилателната система).

Ако сте пропуснали да приемете Lysodren:

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

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Като всички лекарства, Lysodren може да причини нежелани реакции.

Ако някоя от нежеланите реакции се влоши, или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, уведомете за това вашия лекар или фармацевт.

Много висок процент от пациентите, лекувани с Lysodren, получават някакви нежелани реакции, докато приемат Lysodren. Тези нежелани реакции включват главно следното:

Много често срещани ($\geq 1/10$)

При появата на които трябва незабавно да се свържете с вашия лекар:

- Нарушения в двигателната функция и координацията: объркване, мускулни смущения, вертиго, абнормални усещания като боцкане, сънливост, кожен обрив

При появата на които трябва да се свържете с вашия лекар възможно най-бързо:

- повръщане, диария, гадене, липса на апетит, умора

Други много често срещани реакции: повишен холестерол и други липиди в кръвта

Често срещани ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Незабавно трябва да се свържете с Вашия лекар в случай на:

- бледа кожа, мускулна уморяемост, вертиго при изправяне, малки натъртвания, кървене от носа, замаяност, главоболие, агресивност, затруднения в говора.

Редки ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$) или много редки ($<1/10,000$), включително единични случаи:

Незабавно трябва да се свържете с Вашия лекар в случай на:

Треска, инфекции, влошено зрение, размазано зрение, двойно виждане, пожълтяване на кожата и очите, сърбеж ,тъмно оцветяване на урината, кървене при уриниране

Други редки или много редки реакции: високо или ниско кръвно налягане, усещане за топлина по лицето, намалено плазмено количество на пикочна киселина.

Някои от симптомите показват усложнения, при които може да е ефикасно определено лекарство:

- Недостатъчност на над бъбречната жлеза: умора, стомашни болки, гадене, повръщане, диария, объркване
- Анемия: бледост на кожата, мускулна уморяемост, проблеми с дишането, вертиго, особено при изправяне
- Увреждания на черния дроб: пожълтяване на кожата и очите, сърбеж, гадене, диария, умора, тъмно оцветяване на урината).

При деца:

Забелязани са следните нежелани реакции: централна нервна система (забавено умствено развитие), проблеми с щитовидната жлеза и забавено физическо развитие.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАМЕ LYSODREN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да не се използва след датата на изтичане на срока на годност, посочен на опаковката и/или на бутилката.

Да не се използва таблетка, която показва признаци на лошо качество; трябва да я изхвърлите според местните изисквания (попитайте Вашия фармацевт).

Неизползваните или повредени таблетки не трябва се изхвърлят в градския водопровод или като домашен отпадък. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата,

неизползваните опаковки или полу-празните флакони, които вече не са необходими. Тези мерки ще спомогнат да опазим околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Lysodren:

- Активната съставка е Mitotane. Всяка таблетка съдържа 500 mg mitotane.
- Другите съставки са царевично нишесте, микрокристална целулоза (E 460), Макрогол 3350, силициев диоксид, колоиден безводен.

Как изглежда Lysodren и съдържание на опаковката

Lysodren представлява бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки.
Този медикамент се предлага във флакони, съдържащи 100 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба:

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
F - 75003 Paris
Франция

Производител:

Bristol-Myers Squibb S.p.A.,
Via del Murillo Km. 2.800
I - 04010 Sermoneta (LT)
Италия

Дата на последно одобрение на листовката **03/2007**

✂-----✂

LYSODREN КАРТА НА ПАЦИЕНТА

<p>Аз съм на лечение с Lysodren (митотан)</p> <p>Предразположен съм към остра над бъбречна недостатъчност</p> <p>В случай на нужда от спешна медицинска помощ трябва да се вземат адекватни предпазни мерки</p>	<p>Името на моя лекар е:</p> <p>.....</p> <p>Телефон:</p> <p>За информация относно продукта моля свържете се с :</p> <p><i>Laboratoire HRA Pharma</i> <i>Tel: + 33 1 40 33 11 30</i> <i>lysodren@hra-pharma.com</i></p>
--	---