

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lysodren 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține mitotan 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, biconvexe, rotunde și ștanțate.

Acestea prezintă o linie mediană pe una din fețe și au marcate literele „BL” pe „L1” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al carcinomului adrenocortical (CAC) avansat (inoperabil, metastatic sau recidivat).

Nu a fost stabilit efectul medicamentului Lysodren asupra carcinomului adrenocortical nefuncțional.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de către un specialist cu experiență suficientă.

Doze

Tratamentul la adulți trebuie inițiat cu 2 - 3 g mitotan pe zi și doza trebuie crescută treptat (de ex., la intervale de două săptămâni) până când concentrațiile plasmatice de mitotan ating fereastra terapeutică de 14 – 20 mg/l.

În cazul în care trebuie controlate de urgență simptomele sindromului Cushing la pacienți extrem de simptomatici, ar putea fi necesare doze inițiale mai mari, de 4 - 6 g pe zi, iar doza zilnică ar putea fi crescută mai rapid (de ex., în fiecare săptămână). În general, nu se recomandă o doză inițială mai mare de 6 g/zi.

Ajustarea, monitorizarea și întreruperea dozei

Scopul ajustării dozei este de a se atinge o fereastră terapeutică (concentrații plasmatice de mitotan 14-20 mg/l) care să asigure o utilizare optimă a Lysodren-ului în condiții acceptabile de siguranță.. Există unele date care sugerează că un nivel al concentrațiilor plasmatice de mitotan mai mari de 14 mg/l pot să ducă la creșterea eficacității (vezi pct. 5.1). Concentrațiile plasmatice de mitotan mai mari de 20 mg/l pot fi asociate cu reacții adverse severe, inclusiv toxicitate neurologică și nu oferă beneficii suplimentare din punct de vedere al eficacității, de aceea acest prag nu ar trebui depășit. Din acest motiv, concentrațiile plasmatice de mitotan trebuie să fie monitorizate pentru ajustarea dozei de Lysodren și pentru evitarea atingerii unor concentrații toxice. Pentru informații suplimentare privind testarea probelor, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentanța locală a acestuia (vezi pct. 7).

Doza trebuie ajustată individual pe baza monitorizării concentrațiilor plasmatice de mitotan și a toleranței clinice până când concentrațiile plasmatice de mitotan ating fereastra terapeutică de 14-

20 mg/l. Concentrația plasmatică țintă este atinsă, de obicei, într-o perioadă de 3 până la 5 luni.

Concentrațiile plasmatice de mitotan trebuie evaluate după fiecare ajustare a dozei și la intervale scurte de timp (de ex., la fiecare două săptămâni) până la atingerea dozei optime de întreținere. Monitorizarea trebuie să fie mai frecventă (de ex., în fiecare săptămână) în cazul în care s-a utilizat o doză inițială mai mare. Trebuie avut în vedere faptul că ajustarea dozei nu conduce imediat la modificarea concentrației plasmatice de mitotan (vezi pct. 4.4). În plus, datorită acumulărilor tisulare, concentrațiile plasmatice de mitotan trebuie monitorizate în mod regulat (de ex., lunar) după atingerea dozei de întreținere.

Este, de asemenea, necesară monitorizarea regulată (de ex., la fiecare două luni) a concentrațiilor plasmatice de mitotan chiar și după întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat în momentul în care concentrațiile plasmatice ale mitotanolui se vor situa în intervalul 14 și 20 mg/l. Din cauza timpului prelungit de înjumătățire, se pot menține concentrații serice semnificative timp de săptămâni întregi după încetarea tratamentului.

În cazul în care se produc reacții adverse grave, cum ar fi neurotoxicitatea, este posibil să fie necesară întreruperea temporară a tratamentului cu mitotan. În cazul unei forme ușoare de toxicitate, doza trebuie redusă până când se ajunge la doza maximă tolerată.

Tratamentul cu Lysodren trebuie continuat atât timp cât se observă avantaje clinice. Dacă după 3 luni nu se observă avantaje clinice la doza optimă, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Populații speciale

Copii și adolescenți

Experiența la copii este limitată.

Dozele pediatrice de mitotan nu au fost bine caracterizate, dar par să fie echivalente cu cele pentru adulți în urma corectării în funcție de aria suprafeței corporale.

Tratamentul trebuie inițiat cu 1,5-3,5 g/m²/zi la copii și adolescenți cu scopul de a atinge 4 g/m²/zi. Concentrațiile plasmatice de mitotan trebuie monitorizate ca și la adulți, acordând atenție specială atunci când concentrațiile plasmatice ating 10 mg/l, deoarece se poate observa o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice. Doza poate fi redusă după 2 sau 3 luni, în funcție de concentrațiile plasmatice de mitotan sau în caz de toxicitate gravă.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență cu privire la utilizarea mitotanolui la pacienții cu insuficiență hepatică, astfel încât datele sunt insuficiente pentru a se putea recomanda o doză pentru această grupă. Deoarece mitotanul este metabolizat în primul rând în ficat, în cazul insuficienței hepatice este de așteptat creșterea concentrațiilor plasmatice de mitotan. Nu este recomandată utilizarea mitotanolui la pacienții cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, este necesară prudență și trebuie să se efectueze monitorizarea funcției hepatice. Monitorizarea concentrației plasmatice de mitotan este recomandată cu precădere la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu există experiență privind utilizarea mitotanolui la pacienții cu insuficiență renală, astfel încât datele sunt insuficiente pentru a se putea recomanda o doză pentru această grupă. Nu este recomandată utilizarea mitotanolui la pacienții cu insuficiență renală severă, iar în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, este necesară prudență. Monitorizarea concentrației plasmatice de mitotan este recomandată cu precădere la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu există experiență privind utilizarea mitotanolui la pacienți vârstnici, astfel încât datele sunt insuficiente pentru a se putea recomanda o doză pentru această grupă de vârstă. Este necesară prudență, iar monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice de mitotan este în mod special

recomandată la acești pacienți.

Mod de administrare

Doza zilnică totală poate fi împărțită în două sau trei doze, în funcție de preferințele pacientului. Comprimatele trebuie administrate cu un pahar cu apă în timpul meselor care conțin alimente bogate în grăsimi (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia comprimate care prezintă semne de deteriorare, iar infirmierele să poarte mănuși de unică folosință la manipularea comprimatelor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptarea (vezi pct. 4.6)

Utilizarea concomitentă cu spironolactona (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului: Pe cât posibil, masele metastatice mari trebuie îndepărtate pe cale chirurgicală înainte de începerea tratamentului cu mitotan, pentru a minimiza riscul de infarct și hemoragie în tumoră din cauza efectului citotoxic rapid al mitotanolui.

Risc de insuficiență suprarenală: Toți pacienții cu tumoră nefuncțională și 75% din pacienții cu tumoră funcțională prezintă semne de insuficiență suprarenală. Prin urmare, la acești pacienți poate fi necesară substituția steroidiană. Întrucât mitotanul crește concentrația plasmatică a proteinelor de legare a steroizilor, sunt necesare determinări ale cortizolului liber și corticotropinei (ACTH) pentru dozarea optimă a substituției steroidiene (vezi pct. 4.8). Insuficiența de glucocorticoizi este mult mai frecventă, dar insuficiența de mineralocorticoizi poate fi asociată, de aceea este necesar ca substituția steroidiană să fie ajustată corespunzător.

Șoc, traumatism sever sau infecție: administrarea de mitotan trebuie întreruptă temporar imediat după șoc, traumatism sever sau infecție, deoarece inhibarea la nivel suprarenal constituie principalul său mecanism de acțiune. În astfel de situații, trebuie administrați steroizi pe cale exogenă, deoarece glanda suprarenală inhibată nu poate începe imediat secreția de steroizi. Din cauza riscului crescut de insuficiență adrenocorticală acută, pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului dacă apar răniri, infecții sau orice alte boli concomitente. Pacienții trebuie să poarte cu ei Cardul pacientului care utilizează Lysodren furnizat împreună cu prospectul, care indică faptul că ei au o predispoziție către insuficiență suprarenală și, în caz de asistență medicală de urgență, trebuie luate măsurile adecvate de precauție.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice: Concentrațiile plasmatice de mitotan trebuie să fie monitorizate pentru ajustarea dozei de mitotan, în special în cazul în care este considerată necesară administrarea unor doze inițiale mari. Ajustarea dozei poate fi necesară pentru atingerea concentrației terapeutice dorite în fereastra cuprinsă între 14 și 20 mg/l și pentru evitarea reacțiilor adverse specifice (vezi pct. 4.2). Pentru informații suplimentare privind testarea probelor, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentanța locală a acestuia (vezi pct. 7).

Insuficiență hepatică sau renală: Nu există date suficiente în sprijinul utilizării mitotanolui la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală severă. La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție și se recomandă cu precădere monitorizarea concentrațiilor plasmatice de mitotan (vezi pct. 4.2).

A fost observată hepatotoxicitate la pacienții tratați cu mitotan. Au fost observate cazuri de afecțiuni hepatice (hepatocelulare, colestatice și mixte) și hepatită autoimună. Testele funcționale hepatice (valorile serice ale alanin-transaminazei [ALT], aspartat-transaminazei [AST], bilirubinei și fosfatazei alcaline [FAL]) trebuie monitorizate periodic, în special în cursul primelor luni de tratament sau când este necesară creșterea dozei. În cazul în care valorile AST și/sau ALT sunt crescute > 5 LSVN, sau valorile FAL ori ale bilirubinei sunt > 2 LSVN, există un risc de afecțiune/insuficiență hepatică. În acest caz, tratamentul cu Lysodren trebuie întrerupt. Abordarea terapeutică rămâne la latitudinea

medicului curant, pe baza severității evenimentului, precum și în funcție de statusul clinic al pacientului.

Tulburări metabolice și de nutriție: în ceea ce privește dozajul Lysodren, trebuie monitorizate periodic concentrațiile plasmatice ale trigliceridelor, în special la pacienții cu risc de dislipidemie (cum sunt pacienții cu sindrom metabolic, în cazul abuzului de alcool, al dietei bogate în grăsimi, etc). Poate fi luată în considerare terapia de scădere a trigliceridemie sau întreruperea tratamentului cu Lysodren deoarece cazurile severe de hipertrigliceridemie pot fi o cauză potențială a pancreatitei acute.

Acumularea tisulară de mitotan: Țesutul adipos poate servi drept rezervor pentru mitotan, determinând un timp prelungit de înjumătățire și o potențială acumulare de mitotan. Prin urmare, în ciuda administrării unei doze constante, este posibilă o creștere a concentrațiilor de mitotan. Din acest motiv, este de asemenea necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice de mitotan (de ex., la fiecare două luni) după întreruperea tratamentului deoarece poate avea loc o eliberare prelungită a mitotanolui. Se recomandă insistent acționarea cu prudență și monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de mitotan la tratarea pacienților supraponderali și la pacienți care au avut scădere recentă în greutate.

Tulburări ale sistemului nervos central: administrarea continuă, pe termen lung, a unor doze mari de mitotan poate determina leziuni cerebrale reversibile și o deteriorare a funcțiilor creierului. Trebuie efectuate periodic evaluări comportamentale și neurologice, mai ales când concentrația plasmatică de mitotan depășește 20 mg/l (vezi pct. 4.8).

Tulburări hematologice și limfatice: Toate celulele sanguine pot fi afectate de tratamentul cu mitotan. Leucopenia (inclusiv neutropenia), anemia și trombocitopenia au fost raportate frecvent în timpul tratamentului cu mitotan (vezi pct. 4.8). Numărul de eritrocite, leucocite și trombocite trebuie monitorizat în timpul tratamentului cu mitotan.

Timp de sângerare: Au fost raportate cazuri de timpi de sângerare prelungiți la pacienții tratați cu mitotan. La unii pacienți timpul de sângerare poate fi normal, dar pot avea agregare plachetară indusă de adenosin difosfat patologică (ADP). Trebuie ținut cont de acest lucru atunci când se are în vedere o intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.8).

Anticoagulante de tipul warfarinei și cumarinei: În cazul administrării de mitotan la pacienții care urmează un tratament cu anticoagulante de tip cumarină, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru o eventuală modificare a dozei necesare de anticoagulante (vezi pct. 4.5).

Substanțe metabolizate prin intermediul citocromului P450 și, în special, al citocromului 3A4: Mitotan este un inductor de enzime hepatice și trebuie folosit cu precauție în cazul administrării concomitente de medicamente influențate de metabolismul hepatic (vezi pct. 4.5).

Femei aflate în perioada de premenopauză: s-a observat o incidență crescută a macrochisturilor ovariene benigne, adesea bilateral sau multiple la această populație. Macrochisturile ovariene pot fi simptomatice (de exemplu, durere plină sau disconfort, sângerări vaginale sau tulburări ale ciclului menstrual) sau asimptomatice. Au fost raportate cazuri izolate de chisturi complicate (torsione de ovar și ruptură de chist hemoragic). S-a observat ameliorarea după întreruperea administrării mitotanolui. Femeile trebuie avertizate să solicite sfatul medicului dacă prezintă simptome ginecologice, cum sunt hemoragie și/sau durere pelviană. La femeile aflate în premenopauză aflate în tratament cu mitotan se recomandă monitorizarea ultrasonografică periodică.

Copii și adolescenți: La copii și adolescenți, se poate observa retard neuropsihologic în timpul tratamentului cu mitotan. În astfel de cazuri, trebuie investigată funcția tiroidiană pentru identificarea unei eventuale disfuncții tiroidiene legate de tratamentul cu mitotan.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Spironolactonă: Mitotan nu trebuie administrat în asociere cu spironolactona, deoarece această substanță activă poate bloca acțiunea mitotanolui (vezi pct. 4.3).

Anticoagulante de tipul warfarinei și cumarinei: S-a raportat că mitotanul accelerează metabolismul warfarinei prin inducerea enzimelor hepatice microzomale, determinând necesitatea creșterii dozei de warfarină. În consecință, în cazul în care se administrează mitotan la pacienții care urmează un tratament cu anticoagulante de tip cumarină, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru o eventuală modificare a dozei necesare de anticoagulante.

Substanțe metabolizate prin intermediul citocromului P450: s-a demonstrat că mitotanul are un efect inductor asupra enzimelor citocromului P450. În consecință, concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului P450 pot fi modificate. În lipsa informațiilor asupra izoenzimelor specifice P450 implicate, trebuie luate măsuri de precauție în cazul prescrierii simultane de substanțe active metabolizate pe această cale, cum ar fi, printre altele, anticonvulsive, rifabutină, rifampicină, griseofulvină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). În special, s-a demonstrat că mitotan are un efect inductiv asupra citocromului 3A4. Prin urmare, concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului 3A4 ar putea fi modificate. Prescrierea concomitentă a substanțelor active metabolizate prin această cale, cum ar fi, printre altele, sunitinib, etoposid și midazolam trebuie făcută cu precauție și dozajul trebuie ajustat corespunzător atunci când sunt coadministrare cu mitotan. Fenomenul de inducție enzimatică este posibil să persiste după întreruperea tratamentului cu mitotan.

Medicamente cu influență asupra sistemului nervos central: La concentrații mari, mitotan poate cauza reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Deși nu există informații specifice asupra interacțiunilor farmacodinamice la nivelul sistemului nervos central, acest lucru trebuie avut în vedere la prescrierea concomitentă a medicamentelor cu efect depresiv asupra sistemului nervos central.

Alimentele bogate în grăsimi: Datele obținute pe baza diferitelor formule care conțin mitotan sugerează că administrarea împreună cu alimente bogate în grăsimi amplifică absorbția de mitotan.

Proteinele care se leagă de hormoni: S-a demonstrat că mitotanul crește concentrațiile plasmatice ale proteinelor care se leagă de hormoni (de ex., globulina de legare a hormonului sexual (SHBG) și globulina de legare a corticosteroizilor (CBG)). Acest lucru trebuie luat în considerare la interpretarea rezultatelor explorărilor hormonale și poate conduce la ginecomastie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele bazate pe un număr limitat de sarcini expuse la tratament indică anomalii la nivelul glandelor suprarenale ale fătului în urma expunerii la mitotan. Mitotan a fost detectat în sângele din cordul fetal. Femeile cu potențial fertil trebuie consiliate despre acest risc potențial asupra fătului. Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere la animale cu mitotan. Studiile la animale efectuate cu substanțe similare au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Lysodren nu este recomandat femeilor gravide sau celor cu potențial fertil dacă nu utilizează metode contraceptive.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și după întreruperea tratamentului atât timp cât concentrațiile plasmatice de mitotan sunt detectabile care ar putea fi necesare câteva luni. Trebuie luată în considerare eliminarea prelungită a mitotanului din organism după întreruperea tratamentului cu Lysodren (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

Din cauza naturii lipofile a mitotanului, probabil că acesta este excretat în laptele matern. Datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu mitotan (vezi pct. 4.3) și după întreruperea tratamentului atât timp cât concentrațiile plasmatice de mitotan sunt detectabile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lysodren are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții tratați în ambulatoriu trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Datele privind siguranța se bazează pe literatura de specialitate (în principal studii retrospective). Peste 80% dintre pacienții tratați cu mitotan au manifestat cel puțin un tip de reacție adversă. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Grupele de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă		
	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>			Infecții oportuniste
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Leucopenie Timp de sângerare prelungit	Anemie Trombocitopenie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Reacții de hipersensibilitate
<i>Tulburări endocrine</i>	Insuficiență suprarenală		Tulburări tiroidiene Hipogonadism (la bărbați)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scăderea apetitului alimentar Hipercolesterolemie Hipertrigliceridemie		Hipouricemie
<i>Tulburări psihice</i>	Stare confuzională		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Ataxie Parestezie Vertij Somnolență	Afectare mintală Polineuropatie Tulburări de mișcare Amețeală Cefalee	Tulburări de echilibru
<i>Tulburări oculare</i>			Maculopatie Toxicitate retiniană Diplopie Opacități lenticulare Opacifiere a cristalinului Tulburări de vedere Vedere încețoșată
<i>Tulburări vasculare</i>			Hipertensiune arterială Hipertensiune arterială ortostatică Eritem facial tranzitoriu
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Mucozite Vărsături Diaree Greață Disconfort epigastic		Hipersecreție salivară Disgeuzie Dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Valori crescute ale	Hepatită autoimună	Afecțiune hepatică

	enzimelor hepatice		(hepatocelulară/colestatică /mixtă)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupții cutanate tranzitorii		Prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Miastenie		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Cistită hemoragică Hematurie Proteinurie
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>	Ginecomastie		Macrohisturi ovariene
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie		Hiperpirexie Durere generalizată
<i>Investigații</i>	Concentrații plasmatice crescute ale colesterolului Concentrații plasmatice crescute ale trigliceridelor		Concentrații plasmatice scăzute ale acidului uric Concentrații plasmatice scăzute ale androstenedionei (la femei) Concentrații plasmatice scăzute ale testosteronului (la femei) Concentrații plasmatice crescute ale globulinei care leagă hormonii sexuali Concentrații plasmatice scăzute ale testosteronului liber (la bărbați) Valori plasmatice crescute ale globulinei care leagă corticosteroizii Valori plasmatice crescute ale globulinei care leagă tiroxina

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburările gastro-intestinale sunt cele mai frecvent semnalate (10-100 % dintre pacienți) și sunt reversibile prin reducerea dozei. Unele dintre aceste efecte (anorexia) pot constitui un semnal de disfuncție incipientă la nivelul sistemului nervos central.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos apar la aproximativ 40% dintre pacienți. Au fost descrise în documentația de specialitate și alte reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi probleme de memorie, agresivitate, sindrom vestibular central, disartrie sau sindromul Parkinson. Reacțiile adverse grave par a fi legate de expunerea cumulativă la mitotan, iar apariția lor este cea mai probabilă la concentrații plasmatice de mitotan de 20 mg/l sau peste. La doze mari și după utilizare prelungită, pot apărea tulburări funcționale la nivelul creierului. Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos par a fi reversibile după întreruperea tratamentului cu mitotan și scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestuia (vezi pct. 4.4).

Erupțiile cutanate semnalate în 5-25% dintre pacienți nu par să fie dependente de doză.

Leucopenia a fost semnalată la 8-12% dintre pacienți. Prolungirea timpului de sângerare pare a fi un

rezultat frecvent (90 %): deși nu este cunoscut mecanismul exact al acestui efect, iar legătura cu mitotan sau cu boala subiacentă este nesigură, acest lucru trebuie luat în considerare în cazul planificării unei intervenții chirurgicale.

Activitatea enzimelor hepatice (gamma-GT, aminotransferază, fosfatază alcalină) este adesea crescută. De regulă, valorile enzimelor hepatice revin la normal o dată cu reducerea dozei de mitotan sau dacă tratamentul este întrerupt sau oprit. Totuși, hepatita autoimună a fost semnalată la 7% dintre pacienți, fără alte informații asupra mecanismului. Au fost observate cazuri grave foarte rare de afecțiune hepatică (insuficiență hepatică acută și encefalopatie hepatică).

Hipogonadism: a fost descris hipogonadism la bărbați (cu simptome cum sunt ginecomastie, libido scăzut, disfuncție erectilă, afectare a fertilității).

Femei aflate în perioada de premenopauză

Au fost descrise cazuri de macrochisturi ovariene benigne (cu simptome cum sunt durere pelviană, sângerare vaginală, tulburări ale ciclului menstrual sau asimptomatice).

Copii și adolescenți

Retardul neuropsihologic poate fi observat în timpul tratamentului cu mitotan. În astfel de cazuri, trebuie investigată funcția tiroidiană pentru identificarea unei eventuale disfuncții legate de tratamentul cu mitotan. Hipotiroidia și întârzierea creșterii pot fi de asemenea observate. Un caz de encefalopatie a fost observat la un pacient pediatric la cinci luni după inițierea tratamentului; acest caz a fost considerat ca fiind asociat cu o concentrație plasmatică crescută de mitotan de 34,5 mg/l. După șase luni, concentrațiile plasmatice de mitotan au devenit nedetectabile, iar pacientul și-a revenit din punct de vedere clinic.

Au fost observate efecte de tip estrogenic (cum sunt ginecomastie la pacienții de sex masculin și mărire a sânilor/sau sângerare vaginală la pacienții de sex feminin).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu mitotan poate determina tulburări la nivelul sistemului nervos central, în special la concentrații plasmatice de mitotan peste 20 mg/l. Nu se cunosc antidoturi dovedite pentru supradozajul cu mitotan. Întreruperea temporară a tratamentului cu Lysodren trebuie luată în considerare. Pacientul trebuie urmărit îndeaproape, luând în considerare faptul că tulburările sunt reversibile, dar din cauza timpului lung de înjumătățire și a naturii lipofile a mitotanolui, revenirea la normal poate dura săptămâni. Alte efecte trebuie tratate simptomatic. Din cauza naturii sale lipofile, probabil că mitotanul nu poate fi dializat.

Se recomandă creșterea frecvenței de monitorizare a concentrației plasmatice de mitotan (de ex., la fiecare două săptămâni) în cazul pacienților care prezintă risc de supradozaj (de ex., în cazul insuficienței renale sau hepatice, a pacienților obezi sau a celor care au scăzut recent în greutate).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte substanțe antineoplazice, codul ATC: L01XX23

Mecanism de acțiune

Mitotan este o substanță activă cu citotoxicitate la nivel suprarenal, deși aparent poate cauza, de

asemenea, inhibiție suprarrenală fără distrugerii celulare. Nu este cunoscut mecanismul său biochimic de acțiune. Datele disponibile sugerează că mitotanul modifică metabolismul periferic al steroizilor, precum și că acesta inhibă direct cortexul suprarrenal. Administrarea de mitotan modifică metabolismul non-suprarrenal al cortizolului la om, determinând o reducere a 17-hidroxi corticosteroidelor cuantificabili, chiar dacă nu scade concentrația plasmatică de corticosteroizi. Aparent, mitotanul determină o amplificare a formării de 6-beta-hidroxil colesterol.

Eficacitate clinică

Mitotan nu a fost studiat în cadrul unui program global de dezvoltare clinică. Informațiile clinice disponibile provin mai ales din date publicate referitoare la pacienți cu carcinom suprarrenal inoperabil sau cu metastaze. În termeni de supraviețuire generală, patru studii conduc la concluzia că tratamentul cu mitotan nu crește rata de supraviețuire, în timp ce rezultatele a cinci studii sugerează creșterea ratei de supraviețuire. Dintre cele din urmă, trei studii au stabilit această creștere doar la pacienții la care concentrația plasmatică de mitotan este de peste 14 mg/l.

Concentrațiile plasmatiche de mitotan și posibila legătură cu eficacitatea acestuia au fost studiate în cadrul studiului FIRM ACT, un studiu multicentric randomizat, prospectiv, controlat, cu medicație cunoscută, pe grupuri paralele, de comparare a eficacității etoposidei, doxorubicinei și cisplatinei plus mitotan (EDP/M) cu cea a streptozotocinei plus mitotan (Sz/M) ca tratament de primă linie la 304 pacienți. Analiza pacienților care au atins concentrații de mitotan ≥ 14 mg/l cel puțin o dată în 6 luni față de pacienții ale căror concentrații de mitotan erau < 14 mg/l ar putea sugera că pacienții cu concentrații plasmatiche de mitotan ≥ 14 mg/l ar putea înregistra o ameliorare a ratei de control al bolii (62,9% față de 33,5%; $p < 0,0001$). Totuși, acest rezultat trebuie interpretat cu prudență, întrucât examinarea efectelor mitotanolui nu a fost criteriul principal de evaluare al studiului.

În plus, mitotanul induce o stare de insuficiență suprarrenală care determină dispariția hiperadrenocorticismului la pacienții cu carcinom suprarrenal cu secreție și necesită terapie hormonală de substituție.

Copii și adolescenți

Informațiile clinice provin mai ales dintr-un studiu prospectiv ($n = 24$ pacienți) efectuat la copii și adolescenți cu vârste, în momentul diagnosticării, cuprinse între 5 luni și 16 ani (vârstă medie: 4 ani) care prezentau o tumoră primară inoperabilă sau o recidivă a tumorii sau boală în fază de metastază; cei mai mulți copii (75%) prezentau simptome endocrine. Mitotanul a fost administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie cu diferite substanțe. În total, intervalul în care boala nu s-a manifestat a fost de 7 luni (2-16 luni). Au existat recidive la 40% dintre copii; rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 49%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În cadrul unui studiu efectuat la 8 pacienți cu carcinom suprarrenal, tratați cu 2-3 g/zi de mitotan, s-a constatat o corelare semnificativă între concentrația plasmatică de mitotan și doza totală de mitotan. Concentrația de mitotan urmărită în plasmă (14 mg/l) a fost atinsă la toți pacienții în decurs de 3-5 luni, iar doza totală de mitotan a variat între 283 și 387 g (valoare medie: 363 g). Pragul de 20 mg/l a fost atins pentru doze cumulative de mitotan de aproximativ 500 g. Într-un alt studiu, 3 pacienți cu carcinom suprarrenal au primit Lysodren în conformitate cu un protocol precis care a permis introducerea rapidă a unei doze mari dacă produsul a fost bine tolerat: 3 g (în 3 prize) în ziua 1, 4,5 g în ziua 2, 6 g în ziua 3, 7,5 g în ziua 4 și 9 g în ziua 5. Aceasta doză de Lysodren a fost continuată sau redusă în funcție de reacțiile adverse și de concentrația plasmatică de mitotan. S-a constatat o corelare liniară pozitivă între doza cumulativă de Lysodren și concentrația plasmatică de mitotan. La doi dintre cei 3 pacienți, au fost atinse concentrații plasmatiche de peste 14 mg/l în decurs de 15 zile, iar la unul dintre aceștia s-a ajuns la peste 20 mg/l în decurs de aproximativ 30 zile. În plus, în ambele studii, la unii pacienți concentrația plasmatică de mitotan a continuat să crească în pofida menținerii sau chiar a reducerii dozei zilnice de mitotan.

Distribuție

Datele provenite de la autopsia pacienților arată că mitotanul se regăsește în majoritatea țesuturilor din organism, dar țesuturile adipoase reprezintă cel mai important loc de depozitare.

Metabolizare

Studiile metabolice efectuate la om au identificat acidul corespunzător, acid 1,1-(o,p'-diclorodifenil) acetic (o,p'-DDA), drept metabolit circulant principal, împreună cu cantități mai mici de 1,1-(o,p'-diclorodifenil)-2,2 dicloroetilenă (o,p'-DDE), care este un analog al mitotanului. Nu s-a găsit mitotan sub formă nemodificată în fiere sau în urină, unde predomină o,p'-DDA, împreună cu câțiva metaboliți hidroxilați ai acestuia. Pentru inducere cu citocromul P450, vezi pct. 4.5.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, 25% din doză a fost excretată sub formă de metaboliți în decurs de 24 de ore. După întreruperea tratamentului cu mitotan, acesta este eliberat ușor din locurile unde s-a depus în țesutul adipos, determinând un timp de înjumătățire prin eliminare din plasmă de 18-159 de zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice cu privire la toxicitatea generală a mitotanului sunt limitate.

Nu s-au efectuat studii cu mitotan privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că diclorodifeniltriclorețanul (DDT) și alți analogi bifenili policlorurați au efecte nocive asupra fertilității, sarcinii și dezvoltării fătului și ne putem aștepta ca mitotan să posede aceleași caracteristici.

Nu a fost cercetat potențialul genotoxic și carcinogen al mitotanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon din porumb
Celuloză microcristalină (E 460)
Macrogol 3350
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschidere: 1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon pătrat, alb-opac din polietilenă de mare densitate, cu un filet la nivelul gurii, conținând 100 comprimate.

Mărime de ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament nu trebuie manipulat de alte persoane în afară de pacient și de infirmieră, mai ales nu de către femei gravide. Infirmierele trebuie să poarte mănuși de unică folosință când manipulează comprimatele.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamente citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/273/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 martie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Italia

sau

Centre Specialites Pharmaceutiques

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

**CUTIA EXTERIOARĂ
ETICHETA FLACONULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lysodren 500 mg comprimate
mitotan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mitotan 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat.
Flacon cu 100 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
A se manipula doar de pacienți sau infirmiere care poartă mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschidere: 1 an

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/273/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lysodren (Informațiile în Braille se aplică doar pe cutia exterioară)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Lysodren comprimate 500 mg
mitotan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Păstrați în permanență asupra dumneavoastră Cardul pacientului care utilizează Lysodren de la sfârșitul acestui prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lysodren și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lysodren
3. Cum să luați Lysodren
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lysodren
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lysodren și pentru ce se utilizează

Lysodren este un medicament antitumoral care conține substanța activă mitotan.

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul simptomelor tumorilor maligne inoperabile, metastatice sau recidivante ale glandelor suprarenale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lysodren

Nu luați Lysodren

- dacă sunteți alergic la mitotan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați. Nu trebuie să alăptați în timpul administrării Lysodren.
- dacă urmați în prezent un tratament cu medicamente care conțin spironolactonă (vezi „Lysodren împreună cu alte medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lysodren, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se aplică oricare din următoarele situații:

- dacă suferiți un accident (șoc, traumatism sever), aveți o infecție sau dacă suferiți de orice boală în timpul administrării Lysodren. Adresați-vă imediat medicului, care poate decide o sistare temporară a tratamentului.
- dacă aveți probleme la nivelul ficatului: Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre următoarele semne și simptome de probleme la ficat în timpul tratamentului cu Lysodren: mâncărime, îngălbenirea ochilor sau a pielii, urină închisă la culoare și durere sau disconfort în regiunea superioară dreaptă a abdomenului. Medicul dumneavoastră va trebui să efectueze analize de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului înaintea și în timpul tratamentului cu

Lysodren și conform indicațiilor clinice. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă tratamentul cu Lysodren.

- dacă suferiți de probleme severe de rinichi
- dacă utilizați oricare din medicamentele menționate mai jos (vezi „Lysodren împreună cu alte medicamente”)
- dacă aveți probleme de natură ginecologică, cum sunt sângerările vaginale, tulburări menstruale și/sau durere pelviană.

Acest medicament nu trebuie manipulat de alte persoane în afară de pacienți și infirmierele acestora și, mai ales, nu de femeile gravide. Infirmierele trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea comprimatelor.

În timpul tratamentului cu Lysodren

Lysodren poate să conducă la scădere temporară a hormonilor produși de către glanda dumneavoastră adrenală, dar medicul poate corecta acest lucru administrându-vă o medicație hormonală adecvată (steroidi).

Lysodren poate să producă sângerări care pot dura mai mult decât în mod obișnuit. Dacă aveți nevoie să efectuați o procedură chirurgicală sau stomatologică medicul curant vă poate efectua teste de sânge pentru a evalua riscurile de sângerare prelungite.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un tratament hormonal (steroidi) în timpul administrării Lysodren.

Păstrați în permanență asupra dumneavoastră Cardul pacientului care utilizează Lysodren de la sfârșitul acestui prospect.

Lysodren împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să utilizați Lysodren cu medicamente care conțin spironolactonă, utilizată adesea ca diuretic pentru boli de inimă, ficat sau rinichi.

Lysodren poate interacționa cu mai multe medicamente. De aceea, trebuie să vă informați întotdeauna medicul dacă utilizați medicamente care conțin oricare din următoarele substanțe active:

- warfarină sau alte anticoagulante (care subțiază sângele), utilizate la prevenirea cheagurilor de sânge. Doza anticoagulantului dumneavoastră poate necesita ajustare.
- antiepileptice
- rifabutină sau rifampicină, utilizate la tratarea tuberculozei
- griseofulvină, utilizată în tratamentul infecțiilor micotice
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, etoposid: pentru tratamentul cancerului
- midazolam utilizat ca sedativ

Lysodren împreună cu alimente și băuturi

Este de preferat ca Lysodren să fie administrat în timpul meselor care conțin alimente bogate în grăsimi cum ar fi lapte, ciocolată, ulei.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Lysodren poate afecta fătul. Dacă sunteți gravidă -, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil pentru a ști dacă trebuie să întrerupeți sau să continuați tratamentul cu Lysodren.

Dacă ați putea să deveniți însărcinată trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Lysodren și chiar după încetarea acestuia. Cereți sfatul medicului.

Datorită potențialului de apariție a unei reacții adverse severe asupra fătului, nu trebuie să alăptați în timpul administrării Lysodren și nici măcar după încetarea acestuia. Cereți sfatul medicului..

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lysodren are o influență majoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cereți sfatul medicului.

3. Cum să luați Lysodren

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doză și schemă de administrare

Doza inițială obișnuită pentru adulți este de 2-3 g (4-6 comprimate) pe zi.

Medicul dumneavoastră poate să înceapă tratamentul cu doze mai mari, cum ar fi de 4-6 g (8 - 12 comprimate).

Pentru a descoperi doza optimă pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră va monitoriza regulat concentrațiile de Lysodren din sângele dumneavoastră. Dacă prezentați anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide întreruperea temporară a tratamentului cu Lysodren sau reducerea dozei.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza inițială zilnică de Lysodren este de 1,5 – 3,5 g/m² arie de suprafață corporală (aceasta va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutatea și dimensiunile copilului). Experiența la pacienții din această grupă de vârstă este foarte limitată.

Mod de administrare

Trebuie să înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă în timpul meselor care conțin alimente bogate în grăsimi. Puteți împărți doza zilnică totală în două sau trei prize.

Dacă luați mai mult Lysodren decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat din greșeală mai mult Lysodren decât trebuia sau dacă un copil a înghițit din greșeală o cantitate de medicament.

Dacă uitați să luați Lysodren

Dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare conform schemei de administrare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dacă prezentați oricare din următoarele reacții adverse:

- Insuficiență suprarenală: oboseală, dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, stare de confuzie
- Anemie: paloare cutanată, oboseală musculară, senzație de dispnee, vertij, în special la ridicarea în picioare

- Leziuni ale ficatului: îngălbenirea pielii și ochilor, mâncărime, greață, diaree, oboseală, urină închisă la culoare
- Tulburări neurologice: tulburări motorii și de coordonare, senzații anormale precum înțepături și furnicături, pierderi de memorie, dificultăți de concentrare, dificultăți de vorbire, vertij

Aceste simptome pot indica unele complicații pentru care ar putea fi necesare medicamente specifice.

Reacțiile adverse se produc cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

- foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 10
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse foarte frecvente

- vărsături, greață (senzație de rău), diaree, dureri abdominale
- lipsa apetitului alimentar
- senzații anormale precum înțepături și furnicături
- tulburări motorii și de coordonare, vertij, confuzie
- somnolență, oboseală, slăbiciune musculară (oboseala mușchilor în timpul efortului)
- inflamație (tumefiere, senzație de căldură, durere) a mucoasei, erupție cutanată
- afecțiuni ale sângelui (timp de sângerare prelungit)
- valori crescute ale colesterolului, trigliceridelor (grăsimi) și enzimelor hepatice (la analizele de sânge)
- număr scăzut de leucocite (globule albe)
- dezvoltarea în exces a sânilor la bărbați
- insuficiență suprarenală (poate produce oboseală, durere abdominală, greață, vomă, diaree, confuzie)

Reacții adverse frecvente

- amețeală, dureri de cap
- tulburări ale sistemului nervos periferic: asocierea de tulburări senzoriale, slăbiciune și atrofie musculară, diminuarea reflexului tendinos și simptome vasomotorii cum ar fi bufeuri de căldură, transpirație și tulburări de somn
- debilitate mintală (cum ar fi pierderi de memorie, dificultăți de concentrare)
- tulburări motorii
- număr scăzut de eritrocite (globule roșii) (anemie, cu simptome precum paloare a pielii și oboseală), număr scăzut de trombocite (care predispune mai mult la vânătăi și sângerări)
- hepatită (autoimună) (poate cauza îngălbenirea pielii și a ochilor, urină închisă la culoare)
- dificultate de coordonare a mușchilor

Cu frecvență necunoscută

- febră
- dureri generale
- înroșirea feței, tensiune arterială crescută sau scăzută, senzație de amețeală/vertij când vă ridicați brusc în picioare
- secreție crescută de salivă
- tulburări oculare: reducerea acuității vizuale, vedere încețoșată, vedere dublă, distorsionare a imaginilor, senzație de orbire la lumina puternică
- infecții oportuniste
- leziuni hepatice (pot cauza îngălbenirea pielii și a ochilor, urină închisă la culoare)
- valoare scăzută de acid uric la analizele de sânge
- inflamația vezicii însoțită de sângerare
- prezența sângelui în urină, prezența proteinelor în urină
- tulburare de echilibru
- distorsionare a simțului gustului
- digestie deficitară
- macrohisturi ovariene (cu sau fără simptome cum sunt durere pelviană, sângerare vaginală, tulburări ale ciclului menstrual)

- scădere a concentrației de androstenedionă (precursor al hormonilor sexuali) la analizele de sânge la femei
- scădere a concentrației de testosteron (hormon sexual) la analizele de sânge la femei
- creștere a valorii globulinei care leagă hormonii sexuali (o proteină care leagă hormonii sexuali) la analizele de sânge, creștere a valorii globulinei care leagă corticosteroizii la analizele de sânge, creșterea valorii globulinei care leagă tiroxina la analizele de sânge
- scădere a concentrației de testosteron liber (hormon sexual) la analizele de sânge la bărbați
- hipogonadism la bărbați (cu simptome cum sunt dezvoltare în exces a sânilor, libido scăzut, disfuncție erectilă, afectare a fertilității)
- reacții alergice, mâncărimi

La copii și adolescenți au fost observate probleme tiroidiene, retard neuro-psihologic, întârziere a creșterii și un caz de encefalopatie. În plus au fost observate anumite semne ale modificărilor hormonale (cum sunt dezvoltarea în exces a sânilor la băieți și sângerare vaginală și sau dezvoltare precoce a sânilor la fete).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lysodren

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra în ambalajul original. După deschidere: 1 an

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamente citotoxice.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lysodren

- Substanța activă este mitotan. Fiecare comprimat conține 500 mg de mitotan.
- Celelalte componente sunt amidon din porumb, celuloză microcristalină (E 460), macrogol 3350 și dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Cum arată Lysodren și conținutul ambalajului

Comprimatele de Lysodren sunt albe, biconvexe, rotunde și ștanțate. Lysodren este disponibil în flacoane de plastic a câte 100 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona
Spania
+ 34 93 446 60 00

Fabricantul

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

sau

Centre Specialites Pharmaceutiques

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

✂-----✂

CARDUL PACIENTULUI CARE UTILIZEAZĂ LYSODREN

Urmez tratament cu Lysodren (mitotan)	Numele medicului meu este: Telefon:
Am o predispoziție către insuficiență suprarenală acută	Pentru informații cu privire la produs, adresați-vă la: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel.: + 34 93 446 60 00</i> <i>medinfo-RD@esteve.com</i>
În cazul în care am nevoie de asistență de urgență, trebuie luate măsuri adecvate de precauție	