

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Митотан, 500 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: митотан

Митотан, 500 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 500 мг митотана

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской.

Риска нанесена для облегчения разламывания таблетки при возникновении затруднений при ее проглатывании целиком.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Симптоматическое лечение прогрессирующей (неоперабельной, метастатической или рецидивирующей) формы рака коры надпочечников.

Влияние митотана на гормононепродуцирующий рак коры надпочечников не установлено.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и проводиться под контролем специалиста с надлежащим опытом.

Режим дозирования

Начальная доза митотана у взрослых составляет 2-3 г в сутки, при нормальной переносимости дозу постепенно увеличивают (например, с интервалом в 2 недели), пока концентрация митотана в плазме не будет находиться в терапевтическом диапазоне - 14-20 мг/л.

При необходимости установления срочного контроля симптомов синдрома Кушинга может потребоваться использование более высокой начальной суточной дозы - 4-6 г в сутки и более быстрый темп ее увеличения (например, каждую неделю). Начальная доза выше 6 г в сутки обычно не рекомендуется.

Коррекция дозы, контроль и прекращение приема

Коррекция дозы необходима для достижения и удержания концентрации митотана в терапевтическом диапазоне 14-20 мг/л, что обеспечивает наиболее оптимальное действие митотана с сохранением приемлемого уровня безопасности.

Необходимо контролировать уровень митотана в плазме крови, как для подбора дозы митотана, так и для недопущения его подъема до токсического уровня.

Доза должна подбираться индивидуально на основании контроля содержания митотана в плазме и клинической переносимости. Терапевтическая концентрация митотана в плазме крови (14-20 мг/л) обычно достигается через 3-5 месяцев.

Неврологическая токсичность обычно проявляется при концентрациях свыше 20 мг/л, при таких концентрациях могут развиваться и другие серьезные нежелательные явления. В то же время, столь высокие концентрации обычно не приводят к большей эффективности. Содержание митотана в плазме должно оцениваться после каждой коррекции дозы и с регулярными интервалами (например, каждые 2 недели), пока не будет найдена оптимальная поддерживающая доза. Контроль должен проводиться чаще (например, каждую неделю), если используется более высокая начальная доза.

Необходимо учитывать, что коррекция дозы не приводит к немедленным изменениям уровня митотана в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Из-за способности митотана к интенсивной кумуляции в тканях (прежде всего в жировой), необходим регулярный контроль его концентрации в плазме (например, раз в месяц) даже после завершения подбора поддерживающей дозы.

Регулярный контроль (например, каждые 2 месяца) концентрации митотана в плазме также необходим после временной приостановки лечения. Лечение может быть возобновлено, если концентрация митотана в плазме вернется в терапевтический диапазон – 14-20 мг/л. Благодаря длительному периоду полувыведения высокая концентрация в сыворотке может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения лечения.

При возникновении серьезных побочных реакций, таких как нейротоксичность, лечение митотаном может быть временно прервано. В случае выявления легкой токсичности дозу следует снижать до тех пор, пока не будет достигнута максимально переносимая доза.

Лечение митотаном продолжают до тех пор, пока наблюдается улучшение клинических показателей. Если никакого улучшения клинических показателей не наблюдается после 3 месяцев приема оптимальной дозы, лечение следует полностью прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из-за отсутствия достаточного опыта применения митотана у пожилых пациентов, не существует конкретных рекомендаций по дозированию препарата у данной категории пациентов. Следует проявлять осторожность при приеме митотана и регулярно проверять концентрацию вещества в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Из-за отсутствия опыта применения митотана у пациентов с почечной недостаточностью данных для выработки рекомендаций по режиму дозирования препарата в этой группе недостаточно. Применение препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется. У пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг содержания митотана в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Нет опыта применения митотана у пациентов с нарушением функции печени, поэтому недостаточно данных для выработки рекомендаций по режиму дозирования препарата в этой группе. Митотан в основном метаболизируется в печени, в связи с этим ожидается, что при нарушении её функции содержание митотана в плазме крови будет повышаться. Применение митотана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью при

применении следует проявлять осторожность и проводить мониторинг функции печени. У этих пациентов особенно рекомендуется контролировать уровень митотана в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Дети

Опыт применения препарата у детей ограничен. Возможно применение препарата у детей в дозировках, эквивалентным взрослым (после их пересчета на площадь поверхности тела). Лечение детей и подростков должно начинаться с дозы 1,5 - 3,5 г/м²/сут с постепенным увеличением дозы до 4 г/м²/сут. Содержание митотана в плазме должно контролироваться также как и у взрослых пациентов, особую осторожность следует проявлять по достижению концентрации в плазме крови 10 мг/л, поскольку в дальнейшем возможен быстрый рост его уровня в плазме крови. Доза может быть снижена через 2 или 3 месяца в зависимости от плазменной концентрации митотана или в случае развития выраженной токсичности.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует проглатывать, запивая стаканом воды, во время приёма пищи, содержащей жиры. При возникновении затруднений при проглатывании таблетки целиком следует разломать её по риске.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к митотану или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Детский возраст до 3 лет;
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- Тяжелая почечная и/или печёночная недостаточность;
- Одновременный приём спиронолактона (см раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Ожирение;
- Гипофункция коры надпочечников;
- Почечная и/или печёночная недостаточность лёгкой и средней степени тяжести;
- Беременность;
- Одновременное применение с противосудорожными средствами, рифабутином, рифампицином, гризеофульвином, зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*), сунитинибом, мидазоламом.

Особые указания

До начала лечения

Крупные метастазы необходимо удалить хирургическим путем как можно раньше до начала приема митотана, чтобы минимизировать риск развития некроза опухоли и кровотечений (из-за быстрого цитотоксического эффекта митотана).

Накопление митотана в тканях

Жировая ткань, служащая своеобразным депо-резервуаром для митотана, способствует удлинению периода полувыведения и накоплению митотана. В связи с этим даже на фоне

приёма неизменной дозы препарата его концентрация может расти. Настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность и внимательно следить за уровнем митотана в плазме у пациентов с лишним весом.

Риск развития недостаточности коры надпочечников

У всех пациентов с гормононепродуцирующей опухолью и 75% пациентов с гормонопродуцирующей опухолью развиваются признаки недостаточности коры надпочечников. Таким пациентам может потребоваться заместительная стероидная терапия. Поскольку митотан повышает уровень стероид-связывающих белков в плазме, необходимо измерять уровень свободного кортизола и кортикотропина для оптимального подбора режима стероидного замещения (см. раздел 4.2.).

Шок, серьезная травма или развитие сопутствующих инфекций

Приём митотана следует немедленно прекратить после возникновения шоковых состояний, тяжелой травмы или инфицирования, поскольку его первичное действие заключается в подавлении функции коры надпочечников. Более того, возможно появление необходимости назначения экзогенных стероидов, поскольку надпочечники с угнетенной функцией не смогут немедленно начать выработку стероидов. Из-за увеличенного риска развития острой адренокортикальной недостаточности пациентам следует немедленно связаться со своим врачом в случае травмы, развития различных инфекций или возникновения других сопутствующих заболеваний. Пациенты должны носить с собой «Карту пациента, принимающего митотан», в которой должно быть указано, что они предрасположены к развитию недостаточности коры надпочечников и могут потребоваться соответствующие меры предосторожности.

Контроль концентрации в плазме

Необходимо контролировать содержание митотана в плазме для оценки необходимости коррекции его режима дозирования, в особенности при необходимости назначения высокой начальной дозы. Коррекция дозы может быть необходима для достижения заданного терапевтического уровня в диапазоне 14-20 мг/л и предотвращения развития специфических нежелательных реакций (см. раздел 4.2.).

Печеночная или почечная недостаточность

Недостаточно данных для безопасного использования митотана у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью. Пациентам с печеночной или почечной недостаточностью слабой или средней степени рекомендуется соблюдать осторожность и более тщательно контролировать уровень митотана в плазме.

У пациентов, принимающих митотан, наблюдалась гепатотоксичность. Отмечались случаи повреждения печени (проявления печеночно-клеточного, холестатического и смешанного гепатита), а также аутоиммунный гепатит. Необходимо проводить периодический мониторинг функции печени (активность «печеночных» трансаминаз, уровень билирубина), особенно в течение первых месяцев лечения или в случае необходимости увеличения дозы.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Продолжительный непрерывный приём высоких доз митотана может привести к обратимым повреждениям мозга. Необходимо с регулярными интервалами проводить

мониторинг поведенческой и неврологической симптоматики, особенно если уровень митотана в плазме превышает 20 мг/л (см. раздел 4.8.).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

Приём митотана может влиять на все клетки крови. Часто отмечаются случаи лейкопении (включая нейтропению), анемии и тромбоцитопении. При приёме митотана необходимо контролировать количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Свертываемость крови

Увеличенное время кровотечения отмечалось у пациентов, принимающих митотан. Этот факт необходимо учитывать при рассмотрении необходимости проведения хирургического вмешательства (м. раздел 4.8.).

Варфарин и кумариноподобные антикоагулянты

При одновременном приёме митотана и кумариноподобных антикоагулянтов необходимо тщательно следить за состоянием свертываемости крови для своевременного выявления признаков чрезмерной гипокоагуляции и соответствующего изменения режима дозирования антикоагулянтов (см. раздел 4.5.).

Вещества, метаболизируемые под действием цитохромов P₄₅₀, в особенности цитохромов 3A4

Митотан является стимулятором ферментов печени и должен использоваться с осторожностью при сочетанном применении с лекарственными препаратами, влияющими на активность ферментов печени (см. раздел 4.5.).

Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время приема митотана (см. раздел 4.6.).

Женщины в пременопаузе

Развитие макроцист яичников часто наблюдается в данной группе. В отдельных случаях сообщалось об осложнениях (перекрут и геморрагический разрыв цисты). Наблюдалось улучшение после прекращения приема митотана. Женщинам необходимо срочно обратиться к врачу при появлении гинекологических симптомов, например, кровотечения и/или болей в малом тазу.

Дети

У детей и подростков может наблюдаться нервно-психическая заторможенность при приёме митотана. В таких случаях необходимо оценить функцию щитовидной железы, чтобы выявить возможное повреждение щитовидной железы, связанное с приёмом митотана.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Спинолактон

Митотан противопоказано принимать одновременно со спинолактоном, поскольку последний может блокировать действие митотана (см. раздел 4.3.).

Варфарин и кумариноподобные антикоагулянты

Отмечалось, что митотан ускоряет метаболизм варфарина благодаря индукции

микросомальных ферментов печени, что приводит к увеличению требуемой дозы варфарина. Таким образом, следует внимательно следить за пациентами для изменения необходимой дозы антикоагулянтов при приёме митотана пациентами, одновременно принимающими кумариноподобные антикоагулянты.

Вещества, метаболизируемые под действием цитохромов P₄₅₀

Показано, что митотан оказывает индуцирующее воздействие на ферменты системы цитохрома P₄₅₀(3A4), в связи с чем концентрация в плазме веществ, метаболизируемых под действием цитохрома P₄₅₀, может изменяться.

В отсутствие информации о специфических изоферментах P₄₅₀ следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием этой ферментной системы, в том числе противосудорожных средств, рифабутина, рифампицина, гризеофульвина и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), сунитиниба и мидазолама.

Лекарственные препараты, воздействующие на центральную нервную систему

Митотан в высоких концентрациях может оказывать нежелательное воздействие на центральную нервную систему (см. раздел 4.8.). Несмотря на отсутствие информации о возможности специфического фармакодинамического взаимодействия с препаратами, действующими на центральную нервную систему, необходимо помнить о потенциальной возможности подобного взаимодействия при одновременном применении митотана с лекарственными препаратами, угнетающими центральную нервную систему.

Пища, богатая жирами усиливает всасывание митотана.

Гормонсвязывающие белки

Доказано, что митотан увеличивает уровень гормон-связывающих белков в плазме (например, глобулина, связывающего половые гормоны, и глобулина, связывающего глюкокортикостероиды), что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов анализа гормонов, а также может приводить к развитию гинекомастии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся ограниченные данные по применению митотана во время беременности, указывают на возможность возникновения аномалий надпочечников плода. Применение препарата следует назначать беременным женщинам только в случае явной необходимости и если клиническая польза явно перевешивает любой потенциальный риск для плода (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и после прекращения лечения до тех пор, пока уровень митотана в плазме крови не будут обнаруживаться.

Лактация

Из-за липофильной природы митотана существует высокая вероятность его выделения с грудным молоком лактирующих женщин. Грудное вскармливание противопоказано при приёме митотана, а также после прекращения лечения, пока митотана определяется в плазме (см. раздел 4.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Митотан оказывает выраженное негативное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Амбулаторных пациентов следует предостеречь от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе системы органов нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития (начиная с самых частых) и степени тяжести (в порядке убывания степени тяжести): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция		
	Очень часто	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны лабораторных показателей	Увеличение активности «печёночных» ферментов		Снижение уровня андростендиона и тестостерона в крови (у женщин) Увеличение уровня полового гормон-связывающего глобулина Снижение уровня несвязанного тестостерона в крови (у мужчин)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения Удлинение времени кровотечения	Анемия Тромбоцитопения	
Нарушения со стороны нервной системы	Атаксия Парестезии Вертиго Сонливость	Снижение умственной деятельности Полиневропатия Двигательные расстройства Головокружение Головная боль	Нарушение равновесия
Нарушения со стороны органа зрения			Макулопатия Токсическое поражение сетчатки Двоение Помутнение хрусталика Нечеткость зрения
Желудочно-кишечные нарушения	Мукозит Рвота Диарея Тошнота Боль в эпигастральной области		Гиперсаливация Дисгевзия Диспепсия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Геморрагический цистит Гематурия Протеинурия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миастения		
Эндокринные нарушения	Гипофункция коры надпочечников		Нарушение функции щитовидной железы

Системно-органный класс	Нежелательная реакция		
	Очень часто	Часто	Неизвестно
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия Гиперхолестеринемия, Гипертриглицеридемия		Гиперурикемия
Инфекции и инвазии			Микозы, вызванные условно-патогенной флорой
Нарушения со стороны сосудов			Артериальная гипертензия Ортостатическая гипотензия Гиперемия кожных покровов
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения		Гиперпирексия Генерализованные болевые ощущения
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Аутоиммунный гепатит	Поражение печени (печеночно-клеточное/ холестатическое/смешанное)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия		Овариальные макроцисты
Психические нарушения	Спутанность сознания		

Описание отдельных нежелательных реакций

Наиболее часто отмечаются желудочно-кишечные расстройства (от 10% до 100% пациентов). Эти нарушения обратимы при снижении дозы. Некоторые из этих реакций (анорексия) могут являться начальным проявлением нарушений со стороны центральной нервной системы.

Нежелательные реакции со стороны нервной системы возникают примерно у 40% пациентов. Известны и другие нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, например, расстройства памяти, агрессивность, центральный вестибулярный синдром, расстройство артикуляции и синдром Паркинсона. Представляется, что серьезные нежелательные реакции связаны с кумулятивным действием митотана (приём высоких доз в течение длительного периода времени) и чаще всего возникают, когда концентрация митотана в плазме превышает 20 мг/л. Нежелательные реакции со стороны нервной системы являются обратимыми и обычно исчезают после прекращения приема митотана и снижения его концентрации в плазме (см. раздел 4.4.).

Кожная сыпь, отмечаемая у 5%-25% пациентов, не связана с величиной принятой дозы.

Лейкопения отмечается у 8%-12% пациентов.

Удлинение времени кровотечения возникает часто (90%): несмотря на то, что точный механизм такой реакции неизвестен и его связь с митотаном или первопричинным заболеванием неясна, это следует учитывать при рассмотрении необходимости проведения хирургических вмешательств у больных, получающих терапию митотаном.

Активность «печёночных» трансаминаз (ГГТ, аминотрансфераза, щелочная фосфатаза) обычно увеличивается. Аутоиммунный гепатит отмечается у 7% пациентов. При снижении дозы митотана активность «печеночных» трансаминаз нормализуется. Отмечен случай развития холестатического гепатита.

Женщины в перименопаузе

Описаны случаи развития доброкачественных макроцист яичников (с такими симптомами, как боль в малом тазу, кровотечение).

Дети

При приёме митотана может наблюдаться замедление нейropsychического развития. В таких случаях следует провести исследование щитовидной железы, чтобы исключить возможность развития гипотиреоза, связанное с приемом митотана. Может также наблюдаться задержка роста. В одном случае у ребенка отмечалась энцефалопатия через 5 месяцев после начала лечения; этот случай был связан с увеличением уровня митотана в плазме до 34,5 мг/л. Через 6 месяцев после отмены на фоне вывода митотана из организма пациент клинически выздоровел.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (499) 578-02-20
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
website: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка митотана может привести к нарушениям со стороны центральной нервной системы, в особенности, если уровень митотана в плазме крови превышает 20 мг/л. Рекомендуется увеличить периодичность контроля уровня митотана в плазме (например, проводить мониторинг каждые 2 недели) у пациентов с повышенным риском развития передозировки (например, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, у пациентов, страдающих ожирением, или пациентов, недавно сбросивших вес).

Лечение

Специфических антидотов, показанных при передозировке митотана, не существует. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом, учитывая продолжительный период полувыведения и липофильную природу митотана, могут потребоваться недели для возврата к норме. Другие реакции следует лечить симптоматически.

Из-за высокой липофильности митотана возможность его вывода с помощью диализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX23.

Механизм действия

Митотан оказывает цитотоксическое воздействие на клетки надпочечников, также он, по-видимому, может угнетать функцию коры надпочечников без разрушения клеток. Точный биохимический механизм его действия неизвестен. Существующие данные позволяют предположить, что митотан изменяет периферический метаболизм стероидов, а также непосредственно подавляет функцию коры надпочечников. Прием митотана изменяет венадпочечниковый метаболизм кортизола у человека, что приводит к снижению концентрации 17-гидроксикортикостероидов, даже на фоне отсутствия снижения уровня кортикостероидов в плазме крови. По всей видимости, митотан вызывает увеличение образования 6-бета-гидрокси-холестерина.

Эффективность митотана отмечалась у пациентов, у которых уровень митотана в плазме превышал 14 мг/л.

Снижение функции надпочечников сопровождается снижением/исчезновением выраженности проявлений синдрома Кушинга у пациентов с секреторирующей карциномой надпочечников и, в ряде случаев, вызывает необходимость проведения заместительной гормональной терапии.

Дети

У детей и подростков (n=24 пациента, в возрасте 5 месяцев-16 лет) с неоперабельной первичной опухолью, с рецидивом опухоли или метастазирующей опухолью. Назначение митотана в монотерапии или в сочетании с другими препаратами приводило к ремиссии сроком от 2 до 16 месяцев. Рецидив наблюдался у 40% детей, доля выживших через 5 лет составляла 49%.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При назначении 2-3 г митотана в сутки была обнаружена высоко значимая корреляция между дозой и его концентрацией в плазме. Целевая концентрация митотана в плазме (14 мг/л) достигается у пациентов через 3-5 месяцев, суммарная доза митотана находится в диапазоне 283-387 г (среднее значение - 363 г). Пороговое значение 20 мг/л было достигнуто после приема суммарной дозы митотана около 500 г.

В другом исследовании 3 пациента с раком коры надпочечников получали митотан в соответствии с протоколом, допускающим быстрое увеличение принимаемых доз при хорошей переносимости: 3 г (в 3 приема) в первый день, 4.5 г - во второй день, 6 г - в третий день, 7.5 г - в четвертый день и 9 г - в пятый и последующие дни.

Данная доза митотана сохранялась или снижалась в зависимости от нежелательных реакций и его концентрации в плазме. Наблюдалась положительная линейная корреляция между кумулятивной дозой препарата и уровнями митотана в плазме крови.

У 2 из 3 пациентов концентрация митотана в плазме, превышающая 14 мг/л, была достигнута за 15 дней, при этом у одного из них концентрация митотана выше 20 мг/л была достигнута примерно через месяц. У ряда пациентов концентрация митотана в плазме может продолжать расти, несмотря на сохранение или даже снижение суточной дозы митотана.

Распределение

Данные вскрытия пациентов показывают, что митотан обнаруживается в большинстве тканей тела. Основным депо является жировая ткань.

Биотрансформация

Исследования метаболизма у человека обнаружили, что 1,1-(о,п-дихлордифенил) уксусная кислота (о,п'-ДДК) является основным циркулирующим метаболитом, а также присутствует небольшое количество 1,1-(о,п-дихлордифенил)-2,2 дихлорэтана (о,п-ДДЭ) – аналога митотана. Неизмененный митотан не обнаруживался в слюне или моче, преобладает о,п'-ДДК, а также некоторые ее гидроксиглированные метаболиты.

Элиминация

После внутривенного введения 25% дозы выводится с метаболитами в течение 24 часов. После прекращения приема митотан медленно выделяется из жировых депо, период полувыведения в конечной фазе колеблется от 18 до 159 дней.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой. По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-40

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-40

e-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Митотан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>