

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lysodren 500 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg mitotane.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.

De har delestrek på den ene siden og er merket med «BL» over «L1» på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av avansert (inoperabel, metastatisk eller residiverende) binyrebark-karsinom (ACC).

Effekten av Lysodren på ikke-funksjonelle binyrebark-karsinomer er ikke etablert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og følges opp av spesialist med egnet erfaring.

#### Dosering

Behandling hos voksne bør startes med 2-3 g mitotane daglig, og økes progressivt (f. eks. ved to ukers mellomrom) til plasmanivåene av mitotane når det terapeutiske vinduet 14-20 mg/l.

Hvis det haster å kontrollere Cushingsymptomer hos svært symptomatiske pasienter, kan det være nødvendig med høyere startdoser på mellom 4-6 g pr. døgn og raskere daglig doseøkning (f. eks. hver uke). En startdose på mer enn 6 g/dag anbefales som regel ikke.

#### *Dosejusteringer, monitorering og seponering*

Målet med dosejustering er å oppnå et terapeutisk vindu (plasmanivåer av mitotane på 14-20 mg/l) som sikrer optimal bruk av Lysodren med akseptabel sikkerhet. Nevrologisk toksisitet har vært assosiert med nivåer over 20 mg/l og denne terskelen skal derfor ikke nås. Det finnes data som anslår at mitotanplasma over 14 mg/l kan føre til forbedret effekt (se pkt. 5.1). Plasmanivåer av mitotane på mer enn 20 mg/l kan knyttes til alvorlige bivirkninger uten å gi større fordeler når det gjelder effekt. Plasmanivåer av mitotane bør derfor monitoreres for å justere dosen av Lysodren og for å unngå toksiske nivåer. Flere opplysninger om prøvetesting kan fås ved å kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen eller en lokal representant (se pkt. 7).

Dosering må justeres individuelt ut fra monitorering av plasmanivåene av mitotane og klinisk toleranse til plasmanivåene av mitotane når det terapeutiske vinduet 14-20 mg/l. Målkonsentrasjonen i plasma oppnås normalt i løpet av en periode på 3 til 5 måneder.

Plasmanivåene av mitotane må evalueres etter hver dosejustering og ved hyppige mellomrom (f. eks.

hver andre uke) til den optimale vedlikeholdsdosen oppnås. Monitorering må skje hyppigere (f. eks. hver uke) når en høy startdose er brukt. Det må tas hensyn til at dosejusteringer ikke fører til umiddelbare endringer i plasmanivåene av mitotane (se pkt.4.4). På grunn av oppsamling i vev må i tillegg plasmanivåene av mitotane monitoreres regelmessig (for eks. hver måned) når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Regelmessig monitorering (f. eks. hver andre måned) av plasmanivåene av mitotane er også nødvendig etter avbrutt behandling. Behandlingen kan gjenopptas når plasmanivåene av mitotane ligger på 14-20 mg/l. På grunn av forlenget halveringstid, kan betydelige serumkonsentrasjoner vedvare i flere uker etter at behandlingen er avsluttet.

Hvis det oppstår alvorlige bivirkninger, som for eksempel neurotoksisitet, kan det være påkrevet å avbryte behandlingen midlertidig. Ved mild toksisitet skal doseringen reduseres inntil maksimal tolerert dose oppnås.

Behandlingen med Lysodren skal fortsettes så lenge kliniske fordeler observeres. Hvis ingen kliniske fordeler observeres etter 3 måneder med optimal dose skal behandlingen avsluttes permanent.

### Spesielle populasjoner

#### *Barn og ungdom*

Det er begrenset med erfaring hos barn.

Barnedosering av mitotane er ikke godt karakterisert, men synes å tilsvare voksne etter korreksjon for kroppsoverflate.

Behandlingen skal initieres med 1,5 til 3,5 g/m<sup>2</sup>/dag hos barn og ungdom med den hensikt å oppnå 4 g/m<sup>2</sup>/dag. Plasmanivåene av mitotane må monitoreres som for voksne, med spesiell oppmerksomhet når plasmanivåene når 10 mg/l siden en rask økning i plasmanivåer kan observeres. Dosen kan reduseres etter 2 eller 3 måneder, alt etter plasmanivåene av mitotane eller ved alvorlig toksisitet.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Det foreligger ingen erfaring med bruk av mitotane hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det finnes derfor ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseanbefaling for denne gruppen. Siden mitotane hovedsaklig metaboliseres i leveren, forventes det at plasmanivåene av mitotane vil øke ved nedsatt leverfunksjon. Inntil ytterligere data er tilgjengelige, anbefales ikke bruken av mitotane hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og monitorering av leverfunksjonen skal utføres. Monitorering av plasmanivåene av mitotane anbefales særlig for disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det foreligger ingen erfaring med bruken av mitotane hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og det finnes derfor ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseanbefaling for denne gruppen. Bruken av mitotane hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales ikke. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Monitorering av plasmanivåene av mitotane anbefales særlig for disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Det foreligger ingen erfaring med bruk av mitotane hos eldre pasienter, og det finnes derfor ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseanbefaling for denne gruppen. Forsiktighet må utvises og hyppig monitorering av plasmanivåene av mitotane anbefales spesielt hos disse pasientene.

### Administrasjonsmåte

Den totale daglige dosen kan deles inn i to eller tre doser etter hva som passer for den enkelte pasient. Tabletter skal tas med et glass vann under måltider som inneholder fettrik mat (se pkt. 4.5). Pasienter skal tilrådes å ikke bruke tabletter som viser tegn på forringelse, og pleiere tilrådes å bruke engangshansker ved håndtering av tabletter.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6)

Samtidig bruk med spironolakton (se pkt. 4.5)

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Før behandlingen startes:* Store metastatiske masser skal fjernes kirurgisk så godt det lar seg gjøre før behandling med mitotane innledes, for mest mulig å redusere faren for infarkt og hemoragi i tumoren på grunn av en rask cytotoxisk effekt av mitotane.

*Risiko for binyresuppresjon:* Alle pasienter med ikke-funksjonell tumor og 75 % av pasienter med funksjonell tumor viser tegn på binyresuppresjon. Steroidsustitusjon kan være påkrevet for disse pasientene. Siden mitotane øker plasmanivået av steroidbindende proteiner, kreves bestemmelser av fritt kortisol og kortikotropin (ACTH) for optimal dosering av steroidsustitusjon (se pkt. 4.8).

*Sjokk, alvorlig trauma eller infeksjon:* Siden binyresuppresjon er den viktigste effekt, skal mitotane midlertidig avbrytes umiddelbart etter sjokk, alvorlig trauma eller infeksjon. Eksogene steroider skal administreres i slike tilfeller, da den svekkede binyren kanskje ikke vil starte å utskille steroider umiddelbart. På grunn av en økt risiko for akutt binyrebarkinsuffisiens, skal pasienter informeres om å ta omgående kontakt med lege ved skade, infeksjon eller andre samtidige sykdommer. Pasienter skal ha på seg Lysodren-pasientkortet som følger med pakningsvedlegget som angir at de er disponert for binyreinsuffisiens og at egnede forholdsregler tas ved akuttbehandling.

*Monitorering av plasmanivåer:* Plasmanivåene av mitotane skal monitoreres for å justere mitotanedosen, spesielt hvis høye startdoser anses som nødvendig. Dosejusteringer kan kreves for å oppnå ønskede terapeutiske nivåer i vinduet mellom 14-20 mg/l og unngå spesielle bivirkninger. (se pkt. 4.2). Flere opplysninger om prøvetesting kan fås ved å kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen eller en lokal representant (se pkt. 7).

*Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Det finnes utilstrekkelige data til å støtte bruk av mitotane hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon, skal forsiktighet utvises, og monitorering av plasmanivåene av mitotane er spesielt anbefalt (se pkt. 4.2).

Det er sett levertoksisitet hos pasienter som har vært behandlet med mitotan. Det har forekommet tilfeller av leverskade (hepatocellulær, kolestatisk eller blandet) og autoimmun hepatitt. Leverfunksjonstester (alanintransaminase [ALAT], aspartattransaminase [ASAT], bilirubin) må tas regelmessig, spesielt de første månedene av behandlingen eller hvis det blir nødvendig å øke dosen.

*Oppsamling av mitotane i vev:* Fettvev kan tjene som reservoarer for mitotane, noe som fører til forlenget halveringstid og mulig oppsamling av mitotane. Derfor kan mitotane-nivåene øke, til tross for konstant dose. Monitorering av plasmanivåene av mitotane (f. eks. annenhver måned) er av den grunn også påkrevet etter avbrudd i behandlingen, da langvarig frigjøring av mitotane kan forekomme. Forsiktighet og nøye monitorering av plasmanivåene av mitotane anbefales på det sterkeste under behandling av overvektige pasienter.

*Sykdommer på sentralnervesystemet:* Langvarig og kontinuerlig administrering av høye doser med mitotane kan føre til reversible hjerneskader og svekkede funksjoner. Adferdsundersøkelser og neurologiske undersøkelser skal foretas med jevne mellomrom når plasmanivåene av mitotane overskrider 20 mg/l (se pkt. 4.8).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:* Alle blodceller kan bli påvirket ved mitotane-behandling. Leukopeni (inkludert nøytropeni), anemi og trombocytopeni er hyppig rapportert under mitotane-behandling (se pkt. 4.8). Antallet røde blodceller, hvite blodceller og blodplater skal overvåkes under mitotane-behandling.

*Blødningstid:* Forlenget blødningstid har vært rapportert hos pasienter behandlet med mitotane og dette skal tas i betraktning når kirurgi overveies (se pkt. 4.8).

*Warfarin og kumarinliknende antikoagulantia:* Når mitotane administreres til pasienter som tar kumarinliknende antikoagulantia, skal pasientene overvåkes nøye i tilfelle en forandring av antikoagulantdosen er nødvendig (se pkt. 4.5).

*Stoffer som metaboliseres gjennom cytokrom P450 og spesielt cytokrom 3A4:* Mitotane er en hepatisk enzyminduktor som skal brukes med forsiktighet ved samtidig inntak av legemidler som påvirkes av hepatisk metabolisme (se pkt. 4.5).

*Kvinner i befruktningsdyktig alder:* Kvinner i befruktningsdyktig alder må bruke sikkert prevensjonsmiddel under behandling med mitotane (se pkt. 4.6).

*Premenopausale kvinner:* Det er sett en høyere forekomst av ovariale makrocyster hos denne gruppen. Isolerte tilfeller av kompliserte cyster har blitt rapportert (adnextorsjon og ruptur av blødende cyster). Det er sett bedring etter seponering av mitotan. Kvinner bør oppfordres til å oppsøke lege dersom de opplever gynekologiske symptomer som blødning og/eller bekkensmerter.

*Barn og ungdom:* Hos barn og ungdom kan neuropsykologisk retardasjon observeres under behandling med mitotane. I så fall skal tyreoidfunksjon undersøkes for å identifisere eventuell tyreoidsvikt forbundet med mitotane-behandlingen.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*Spironolakton:* Mitotane må ikke gis samtidig med spironolakton, da dette virkestoffet kan hemme effekten av mitotane (se pkt. 4.3).

*Warfarin og kumarinliknende antikoagulantia:* Det er rapportert at mitotane forskynder metabolismen av warfarin gjennom hepatisk mikrosom enzyminduksjon, noe som medfører en økning i dosebehovene for warfarin. Når mitotane administreres til pasienter som tar kumarinliknende antikoagulantia, skal de derfor overvåkes nøye i tilfelle en forandring av antikoagulantdosen er nødvendig.

*Stoffer som metaboliseres gjennom cytokrom P450:* Det er konstatert at mitotane har en induserende effekt på cytokrom P450 enzymer. Derfor kan plasmakonsentrasjonene av stoffene som metaboliseres via cytokrom P450 endres. Dersom det ikke finnes informasjon om de spesifikke P450 isoenzymer som er involvert, skal forsiktighet utvises ved samtidig forskrivning av virkestoffer som metaboliseres via den veien, som for eksempel antikonvulsiva, rifabutin, rifampicin, griseofulvin og johannesurt (*Hypericum perforatum*). Spesielt har mitotan vist seg å ha en induserende virkning på cytokrom 3A4. Derfor kan plasmakonsentrasjonen av stoffene som metaboliseres gjennom cytokrom 3A4 bli modifisert. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig forskrivning av virkestoffer som metaboliseres gjennom denne stoffskifteveien, som for eksempel sunitinib og midazolam.

*Medisinske preparater som virker på sentralnervesystemet:* Ved høye konsentrasjoner kan mitotane forårsake bivirkninger i sentralnervesystemet (se pkt. 4.8). Selv om det ikke foreligger spesifikk informasjon om farmakodynamiske interaksjoner i sentralnervesystemet, skal det tas hensyn til dette ved samtidig forskrivning av legemidler som har en beroligende virkning på sentralnervesystemet.

*Fettrik mat:* Data om forskjellige mitotane-formuleringer tyder på at administrering sammen med fettrik mat øker absorpsjonen av mitotane.

*Hormonbindende proteiner:* Det er påvist at mitotane øker nivåene av hormonbindende proteiner i plasma (f. eks. kjønnshormonbindende globulin (SBHG) og kortikosteroidbindende globulin (CBG)). Det skal tas hensyn til dette ved tolkning av resultatene til hormonprøvene, og det kan føre til gynekomasti.

## 4.6 Fertilitet, graviditet, og amming

### Graviditet

Data om et begrenset antall utsatte graviditeter indikerer abnormiteter på fosterets binyrer etter eksponering for mitotane. Det er ikke foretatt reproduksjonsstudier på dyr med mitotane. Dyrestudier med liknende stoffer har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Lysodren skal bare gis til gravide kvinner hvis det er klart nødvendig og hvis den kliniske fordelene klart oppveier en mulig risiko for fosteret.

Fertile kvinner må bruke sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og etter seponering av behandlingen så lenge plasmanivåer av mitotane kan påvises. Den langsomme eliminering av mitotane fra kroppen etter seponering av Lysodren skal tas i betraktning.

### Amming

Da mitotane har en lipofil karakter, er det sannsynlig at det utskilles i morsmelk. Amming er kontraindisert under behandling med mitotane (se pkt. 4.3), og etter seponering av behandlingen så lenge plasmanivåer av mitotane kan påvises.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lysodren har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Oppegående pasienter skal advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Data om sikkerhet er basert på litteratur (primært retrospektive studier). Over 80 % av pasienter behandlet med mitotane har fått minst én type bivirkning. Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert utifra frekvens og systemorganklasse. Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), Sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), Svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger identifisert fra litteratordata

System-organklasse	Bivirkning		
	Svært vanlig	Vanlig	Ikke kjent
<i>Undersøkelser</i>	Forhøyede leverenzymmer Økning av kolesterol i plasma Økning av triglyserider i plasma		Lavere urinsyrenivå i blodet Lavere nivå av androstenedion i blodet (hos kvinner) Lavere nivå av testosteron i blodet (hos kvinner) Økning av kjønnsormonbindende globulin Lavere nivå av fritt testosteron i blodet (hos menn)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Leukopeni Forlenget blødingstid	Anemi Trombocytopeni	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Ataksi Parestesi Vertigo	Nedsatt mental tilstand Polyneuropati Bevegelsesforstyrrelser	Balanseforstyrrelser

	Søvnhighet	Svimmelhet Hodepine	
<i>Øyesykdommer</i>			Makulopati Retinal toksisitet Diplopi Linseopasitet Svekket syn Sløret syn
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Mukositt Oppkast Diaré Kvalme Epigastrisk ubehag		Hypersalivasjon Dysgeusi Dyspepsi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Hemoragisk cystitt Hematuri Proteinuri
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Utslett	Hud- og underhudssykdommer	Utslett
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myasteni		
<i>Endokrine sykdommer</i>	Binyreinsuffisiens		Nedsatt tyroidfunksjon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Anoreksi Hyperkolesterolemi Hypertriglyseridemi		Hypouricemi
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>			Opportunistiske mykoser
<i>Karsykdommer</i>			Hypertensjon Ortostatisk hypotensjon Rødme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni		Hyperpyreksi Generell verk
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Autoimmun hepatitt	Leverskade (hepatocellulær/kolestatisk /blandet)
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Gynekomasti		Ovariale makrocyster
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Forvirring		

#### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Gastrointestinale sykdommer er de hyppigst rapporterte (10 til 100 % av pasientene) og er reversible når dosen reduseres. Noen av disse virkningene (anoreksi) kan være et kjennetegn på initial svikt av sentralnervesystemet.

Bivirkninger på nervesystem forekommer hos ca. 40 % av pasientene. Andre bivirkninger på sentralnervesystem er rapportert i litteraturen: Hukommelsessvikt, aggressiv oppførsel, sentral vestibulær syndrom, dysartri eller Parkinson syndrom. Alvorlige bivirkninger forekommer i tilknytning til kumulativ eksposisjon for mitotane og oppstår mest sannsynligvis når plasmanivåene av mitotane er oppe i 20 mg/l eller mer. Ved høye doser og etter langvarig bruk, kan nedsatt hjernefunksjon forekomme. Bivirkninger på nervesystem har vist seg å være reversible etter seponering av mitotane-behandling og reduksjon av plasmanivåer (se pkt. 4.4).

Hudutslett som er rapportert hos 5 til 25 % av pasientene synes ikke å være doserelatert.

Leukopeni er rapportert hos 8 til 12 % av pasientene. Forlenget blødingstid synes å være en hyppig bivirkning (90 %). Selv om den nøyaktige mekanismen til en slik virkning er ukjent og dens tilknytning til mitotane eller til den underliggende sykdom er usikker, skal det tas hensyn til dette når kirurgi overveies.

Det er vanlig at leverenzymer (gamma-GT, aminotransferase, alkalisk fosfatase) aktivitet økes. Autoimmun hepatitt er rapportert hos 7 % av pasientene uten noen annen informasjon om mekanismen. Leverenzymnivåene normaliseres når dosen med mitotane reduseres. Ett tilfelle av kolestatisk hepatitt er rapportert. Muligheten av mitotane-indusert leversvikt kan derfor ikke utelukkes.

#### *Premenopausale kvinner*

Ikke-maligne ovariale makrocyster (med symptomer som bekkensmerter, blødning) er beskrevet.

#### *Barn og ungdom:*

Neuropsykologisk retardasjon kan observeres under behandling med mitotane. I så fall skal tyreoidfunksjon undersøkes for å identifisere eventuell tyreoidsvikt forbundet med mitotane-behandling. Hypotyreoidisme og vekstretardasjon kan også observeres. Ett tilfelle av encefalopati ble observert hos en pediatrik pasient fem måneder etter innsatt behandling. Dette tilfellet ble ansett å være forbundet med et økt mitotannivå i plasma på 34,5 mg/l. Etter seks måneder var mitotannivåer i plasma upåviselige, og pasienten var klinisk restituert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Overdosering av mitotane kan føre til svikt i sentralnervesystem, særlig hvis plasmanivåene av mitotane ligger over 20 mg/l. Det finnes intet kjent antidot ved overdosering av mitotane. Pasienten skal overvåkes nøye, og det skal tas hensyn til at svikten er reversibel, men på grunn av mitotanes lange halveringstid og dets lipofile karakter, kan det ta uker før situasjonen blir normal igjen. Andre bivirkninger skal behandles symptomatisk. På grunn av sin lipofile karakter er det ikke sannsynlig at mitotane er dialyserbart.

Det anbefales å monitorere plasmanivåene av mitotane hyppigere (f. eks. annenhver uke) hos pasienter med risiko for overdosering (f. eks. ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, hos overvektige pasienter eller pasienter med nylig vekttap).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler. ATC-kode: L01XX23

#### Virkningsmekanisme

Mitotane har en cytotoxisk effekt på binyrene, selv om det tilsynelatende også kan forårsake adrenalhemming, uten cellulær destruksjon. Dets biokjemiske virkemekanisme er ukjent. Tilgjengelige data tyder på at mitotane endrer steroidenes perifere metabolisme, og at det også undertrykker binyrebarken direkte. Administrering av mitotane øker den ekstra-adrenale metabolismen av kortisol hos mennesker, noe som fører til en reduksjon i målbare 17-hydroksykortikosteroider, selv om plasmanivåene av kortikosteroider ikke faller. Det ser ut som om mitotane forårsaker økt dannelse av 6-beta-hydroksy-kolesterol.



### Klinisk effekt

Mitotane er ikke studert i et omfattende klinisk utviklingsprogram. Tilgjengelige kliniske informasjoner stammer hovedsaklig fra publiserte data om pasienter med inoperabelt eller metastatisk binyrebark-karsinom. Når det gjelder generell overlevelse, konkluderer fire studier at behandling med mitotane ikke øker overlevelseshraten mens fem studier konstaterer en økning i overlevelseshraten. Blandt sistnevnte, finner tre studier en slik økning bare hos pasienter som har et plasmanivå av mitotane på over 14 mg/l.

Plasmanivåer av mitotane og det mulige forholdet med dets effekt ble undersøkt i studien FIRM ACT, en randomisert, prospektiv, kontrollert, åpen, multisenter-, parallellgruppestudie for å sammenligne effekten til etoposid, dokсорubicin og cisplatin pluss mitotane (EDP/M) med den til streptozotocin pluss mitotane (Sz/M) som førstelinjebehandling hos 304 pasienter. Analysen av pasienter som oppnådde mitotanenivåer på  $\geq 14$  mg/l minst én gang i 6 måneder kontra pasienter med mitotanenivåer på  $< 14$  mg/l kan anslå at pasienter med mitotanenivåer i plasma på  $\geq 14$  mg/l kan ha en forbedring i sykdomskontrollfrekvens (62,9 % kontra 33,5 %;  $p < 0,0001$ ). Dette resultatet skal imidlertid tolkes med forsiktighet siden undersøkelsen av mitotaneeffektene ikke var det primære endepunktet til denne studien.

Dessuten induserer mitotane en tilstand av binyreinsuffisiens som medfører at Cushings syndrom forsvinner hos pasienter med utskillende binyrekarsinom og krever substitusjonshormonterapi.

### *Barn og ungdom*

Klinisk informasjon stammer hovedsaklig fra en prospektiv undersøkelse ( $n = 24$  pasienter) av barn og unge i alderen 5 måneder til 16 år (medianalder: 4 år) ved tidspunktet for diagnostiseringen, som hadde inoperabel primærtumor eller tumorresidiv eller metastatisk sykdom; de fleste barna (75 %) hadde endokrine symptomer. Mitotane ble gitt alene eller sammen med kjemoterapi med diverse agenter. Generelt var den sykdomsfrie perioden på 7 måneder (2 til 16 måneder). Det var residiver hos 40 % av barna; 5-års overlevelseshraten var 49 %.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

I en undersøkelse foretatt hos 8 pasienter med binyrekarsinom behandlet med 2 til 3 g mitotane daglig, ble det funnet en meget signifikant korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av mitotane og den totale mitotane-dosen. Målkonsentrasjon av mitotane i plasma (14 mg/l) ble nådd hos alle pasienter i løpet av 3 til 5 måneder og den totale mitotane-dosen lå mellom 283 og 387 g (medianverdi: 363 g). Terskelen på 20 mg/l ble nådd for kumulative mengder av mitotane på ca. 500 g. I en annen undersøkelse fikk 3 pasienter med binyrekarsinom Lysodren i henhold til en nøyaktig protokoll som tillot rask introduksjon av en høy dose hvis produktet var godt tolerert: 3 g (fordelt på 3 inntak) den første dagen, 4,5 g den andre dagen, 6 g den tredje dagen, 7,5 g den fjerde dagen og 9 g den femte dagen. Denne dosen med Lysodren ble vedlikeholdt eller redusert, alt etter bivirkningene og plasmanivåene av mitotane. Det var en positiv lineær korrelasjon mellom den kumulative dosen med Lysodren og plasmanivåene av mitotane. Hos to av de 3 pasientene ble det oppnådd plasmanivåer på over 14 mg/l innen 15 dager og hos en av dem ble nivåer over 20 mg/l oppnådd innen ca. 30 dager. I begge undersøkelsene fortsatte dessuten plasmanivåene av mitotane å øke hos noen pasienter, selv om den daglige dosen med mitotane var vedlikeholdt eller redusert.

### Distribusjon

Autopsidata fra pasienter viser at mitotane finnes i de fleste kroppsvev, med fettvev som viktigste depot.

### Biotransformasjon

Metabolisme-undersøkelser hos mennesket har identifisert den tilsvarende syren, 1,1-(o,p'-diklorodifenylo)-eddiksyre (o,p'-DDA), som den viktigste sirkulerende metabolitt, sammen med små mengder av 1,1-(o,p'-diklorodifenylo)-2,2 dikloroeten (o,p'-DDE)-analogen av mitotane. Ingen uendret mitotane er funnet i galle eller i urin, hvor o,p'-DDA dominerer, sammen med flere andre av dets hydroksylerte metabolitter. For induksjon med cytokrom P450, se pkt. 4.5.

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon var 25 % av dosen utskilt som metabolitter etter 24 timer. Etter seponering av mitotane-behandling, frigjøres det langsomt fra depotene i fettvev, med rapporterte terminale halveringstider i plasma på 18 til 159 dager.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data om den generelle toksisitet til mitotane er begrenset.

Det er ikke foretatt undersøkelser om reproduksjonstoksitet med mitotane. Diklorodifenyltrikloretan (DDT) og andre polyklorinerte bifenylnaloger er imidlertid kjent for å ha skadelige effekter på fertilitet, graviditet og utvikling, og mitotane kan ventes å ha samme egenskaper.

Det gentoksiske og karsinogene potensialet til mitotane er ikke blitt undersøkt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Maisstivelse  
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)  
Makrogol 3350  
Kolloidal silika, vannfri

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

*Etter åpning:* 1 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Firkantet ugjennomsiktig HDPE-flaske med gjengehals som inneholder 100 tabletter.  
Pakningsstørrelse på 1 flaske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet skal ikke håndteres av andre personer enn pasienten og hans/hennes pleiere og spesielt ikke av gravide kvinner. Pleiere skal bruke engangshansker når de håndterer tablettene.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoire HRA Pharma

15 rue Béranger  
75003 Paris  
Frankrike

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/273/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2004

Dato for siste fornyelse: 28. april 2009

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

### **Corden Pharma Latina S.p.A.**

Via del Murillo Km. 2.800

04010 Sermoneta (Latina)

Italia

eller

### **CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

76-78, avenue du Midi

63800 COURNON D'AUVERGNE

FRANKRIKE

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**YTRE EMBALLASJE  
FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lysodren 500 mg tabletter  
Mitotane

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 500 mg mitotane.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett  
Flaske med 100 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum.  
Skal kun håndteres av pasienter, eller pleiere med hansker.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Etter åpning: 1 år

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



Oppbevares i originalbeholderen.

**10 EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranget  
75003 Paris  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/04/273/001/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lysodren (*blindeskript gjelder kun for ytteresken*)

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Lysodren 500 mg tabletter** mitotane

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**Ha alltid med deg Lysodren-pasientkortet nederst på dette pakningsvedlegget.**

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lysodren er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lysodren
3. Hvordan du bruker Lysodren
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lysodren
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lysodren er og hva det brukes mot**

Lysodren er et legemiddel mot kreftsvulster.

Legemidlet brukes til å behandle symptomer på ondartede svulster i binyrebarken, som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten (avanserte) eller til andre organer (metastatiske) eller som har kommet tilbake, og som ikke kan opereres.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Lysodren**

##### **Bruk ikke Lysodren**

- dersom du er allergisk overfor mitotane eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer. Du må ikke amme mens du tar Lysodren.
- dersom du behandles med legemidler som inneholder spironolakton (se "Andre legemidler og Lysodren").

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Lysodren.

Kontakt legen din dersom du opplever følgende bivirkninger:

- hvis du har fått skade (sjokk, alvorlig traume), infeksjon eller hvis du har en sykdom mens du tar Lysodren. Kontakt lege umiddelbart, som vil bestemme om behandlingen skal avbrytes midlertidig.
- hvis du har leverproblemer. Informer legen din hvis du får følgende symptomer på leverproblemer under behandling med Lysodren: kløe, gule øyne eller gulhet i huden, mørk urin og smerter eller ubehag i området øverst til høyre på magen. Legen din skal ta blodprøver for å sjekke leverfunksjonen før og under behandling med Lysodren, eller hvis det er klinisk anbefalt.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- dersom du bruker noen av legemidlene nedenfor (se "Andre legemidler og Lysodren").
- dersom du har gynekologiske problemer, som blødninger og/eller bekkenmerter.

Dette legemidlet må ikke håndteres av andre personer enn pasienten og hans/hennes pleiere, og spesielt ikke av gravide kvinner. Pleiere skal bruke engangshansker ved håndtering av tablettene.

Legen kan foreskrive hormonbehandling (steroider) mens du tar Lysodren.

Ha alltid med deg Lysodren-pasientkortet nederst på dette pakningsvedlegget.

### **Andre legemidler og Lysodren**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Lysodren skal ikke gis sammen med legemidler som inneholder spironolakton, som ofte brukes som diuretika for hjerte-, lever- eller nyresykdommer.

Lysodren kan påvirke effekten av flere andre medisiner. Derfor skal du kontakte lege hvis du bruker legemidler som inneholder et eller flere av følgende virkestoffer:

- warfarin eller andre antikoagulerende midler (blodfortynnere), brukt til å forebygge blodpropp. Det kan være nødvendig å justere dosen av det antikoagulerende midlet.
- antiepileptika
- rifabutin eller rifampicin, brukt til å behandle tuberkulose
- griseofulvin, brukt til å behandle soppinfeksjoner
- urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, brukt til å behandle kreft

### **Inntak av Lysodren sammen med mat og drikke**

Lysodren skal helst tas i forbindelse med måltid som inneholder fettrik mat, f. eks. melk, sjokolade, olje.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Lysodren kan skade fosteret. Si alltid fra til legen hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Hvis du kan bli gravid, må du bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen med Lysodren. Dette gjelder også når behandlingen med Lysodren er avsluttet. Rådfør deg med lege.

Du må ikke amme mens du behandles med Lysodren eller når behandlingen er avsluttet. Rådfør deg med lege.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Lysodren har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Rådfør deg derfor med lege.

## **3. Hvordan du bruker Lysodren**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Dosering og administrering**

Normal startdose for voksne er 2 til 3 g (4 til 6 tabletter) per dag.

Legen kan starte behandlingen med høyere doser, for eksempel 4 til 6 g (8 til 12 tabletter).

For å finne ut den beste dosen til å behandle din sykdom, vil legen kontrollere mengden Lysodren du har i blodet. Legen kan bestemme å avbryte behandling med Lysodren midlertidig eller å redusere dosen hvis du får visse bivirkninger

### **Bruk av Lysodren hos barn og ungdom**

Den daglige startdosen med Lysodren er 1,5 til 3,5 g/m<sup>2</sup> kroppsoverflate (dette vil beregnes av legen utifra barnets vekt og høyde). Det foreligger svært begrensede data om pasienter i denne

aldersgruppen.

### **Administrasjonsmåte**

Du må svelge tablettene med et glass vann under måltider som inneholder fettrik mat. Du kan dele den totale dosen inn i to eller tre inntak.

### **Dersom du tar for mye av Lysodren**

Informér legen umiddelbart dersom du ved et uhell har tatt mer Lysodren enn du skulle eller hvis et barn svelger noe ved et uhell.

### **Dersom du har glemt å ta Lysodren**

Hvis du ved et uhell glemmer en dose, ta bare neste dose som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Lysodren forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved følgende bivirkninger **skal du straks kontakte lege**:

- Binyresvikt: tretthet, magesmerter, kvalme, oppkast, diaré, forvirring
- Anemi: blekhet i huden, muskeltretthet, åndenød, svimmelhet ved oppreising
- Leverskade: gulning av hud og øyne, kløe, kvalme, diaré, tretthet, mørkfarget urin
- Nevrologiske forstyrrelser: bevegelses- og koordinasjonsproblemer, unormale fornemmelser som kribling, hukommelsestap, konsentrasjonsvansker, talevansker, vertigo

Disse symptomene kan avdekke komplikasjoner som spesifikke legemidler kan være egnet for.

Bivirkninger kan oppstå med bestemte frekvenser, definert som følger:

- svært vanlige: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer
- vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer
- ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Svært vanlige bivirkninger**

- oppkast, kvalme, diaré, magesmerter
- appetittmangel
- unormale fornemmelser som kribling
- bevegelses- og koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, forvirring
- søvnighet, tretthet, muskelsvakhet (tretthet i musklene etter anstrengelse)
- betennelse (hevelse, varme, smerter) i slimhinner, utslett
- blodforstyrrelser (lengre blødningstid)
- økning av kolesterol, triglyserider (fettsyrer) og leverenzymmer (i blodprøver)
- reduksjon av antallet hvite blodlegemer
- overdreven brystutvikling hos menn
- binyresvikt

### **Vanlige bivirkninger**

- svimmelhet, hodepine
- perifere forstyrrelser i sentralnervesystemet: tilknyttede sanseforstyrrelser, muskelsvakhet og atrofi, reduserte senereflekser og vasomotoriske symptomer som hetetokter, svetting og søvnproblemer
- svekket mental tilstand (som hukommelsestap, konsentrasjonsvansker)
- bevegelsesforstyrrelser
- reduksjon av røde blodlegemer (anemi, med symptomer som blekhet i huden og tretthet), reduksjon av blodplater (kan gjøre deg mer utsatt for blåmerker og blødning)

- hepatitt (autoimmun) (kan føre til gulning av hud og øyne, mørkfarget urin)
- problemer med muskelkoordinering

### **Ukjent frekvens**

- feber
- generell verk
- rødme, høyt eller lavt blodtrykk, svimmelhet/vertigo når du reiser deg raskt
- økt spyttproduksjon
- øyesykdommer: svekket syn, sløret syn, dobbeltsyn, forvrenging av bilder, problemer med blending
- soppinfeksjon
- leverskade (kan føre til gulning av hud og øyne, mørkfarget urin)
- redusert urinsyre i blodprøver
- betent blære med blødning
- blod eller proteiner i urinen
- balanseforstyrrelse
- forvrenging av smakssans
- nedsatt fordøyelsesevne
- ovariale makrocyster (med symptomer som bekkenmerter, blødning)
- lavere nivå av androstenedion (forløper til kjønnshormoner) i blodprøver hos kvinner
- lavere nivå av testosteron (kjønnshormon) i blodprøver hos kvinner
- økning av kjønnshormonbindende globulin (et protein som binder kjønnshormoner) i blodprøver
- lavere nivå av fritt testosteron (kjønnshormon) i blodprøver hos menn

Hos barn og ungdom er det observert tyreoidproblemer, nevropsykologisk retardasjon, veksthemming og ett tilfelle av enkefalopati.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lysodren**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i originalpakningen.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flasken etter Utløpsdato.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lysodren**

- Virkestoff er mitotane. Hver tablett inneholder 500 mg mitotane.
- Hjelpesoffer er maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose (E 460), macrogol 3350 og kolloidal vannfri silika.

**Hvordan Lysodren ser ut og innholdet i pakningen**

Lysodrentabletter er hvite, bikonvekse, runde og har delestrek.  
Lysodren er tilgjengelig på plastflasker med 100 tabletter.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
F - 75003 Paris  
Frankrike

**Tilvirker****Corden Pharma Latina S.p.A.**

Via del Murillo Km. 2.800  
04010 Sermoneta (Latina)  
Italia

eller

**CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

76-78, avenue du Midi  
63800 COURNON D'AUVERGNE  
FRANKRIKE

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: +32 2 709 22 95

**Luxembourg/Luxemburg**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: +32 2 709 22 95

**България**

Laboratoire HRA Pharma  
Тел.: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Magyarország**

Laboratoire HRA Pharma  
Tel.: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Česká republika**

Laboratoire HRA Pharma  
Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Malta**

Laboratoire HRA Pharma  
Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Danmark**

Laboratoire HRA Pharma  
Tlf: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Nederland**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: +32 2 709 22 95

**Deutschland**

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

**Norge**

Laboratoire HRA Pharma  
Tlf: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Eesti**

Laboratoire HRA Pharma  
Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Österreich**

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

**Ελλάδα**

Laboratoire HRA Pharma  
Τηλ: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Polska**

Laboratoire HRA Pharma  
Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**España**

HRA Pharma Iberia S.L.

**Portugal**

HRA Pharma Iberia S.L. Sucursal em Portugal

Tel: + 34 902 107 428

**France**

HRA Pharma France

Tel: + 33 (0)1 53 24 81 00

**Hrvatska**

Arenda d.o.o

Tel : +385-(0)1 644 4480

**Ireland**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd

Tel: 1800 812 984

**Ísland**

Laboratoire HRA Pharma

Sími: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Italia**

HRA Pharma Italia Srl Società Unipersonale

Tel: + 39 06 59 60 09 87

**Κύπρος**

Laboratoire HRA Pharma

Τηλ: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Latvija**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Lietuva**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Tel: +351-707 501 996

**România**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenija**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenská republika**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Suomi/Finland**

Laboratoire HRA Pharma

Puh/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Sverige**

Laboratoire HRA Pharma

Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**United Kingdom**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd

Tel: 0800 917 9548

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.emea.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

✂-----✂

**LYSODREN PASIENTKORT**

<b>Jeg er under Lysodren (mitotane) behandling</b>	<b>Navnet på min lege er:</b>
<b>Jeg er disponert for akutt binyresvikt</b>	..... <b>Telefon:</b> .....
<b>Hvis jeg skulle trenge akutt behandling, må egnede forholdsregler tas</b>	<b>For informasjoner om produktet, vennligst kontakt :</b>



	<p><i>Laboratoire HRA Pharma</i> <i>Tlf.: + 33 1 40 33 11 30</i> <i>lysodren@hra-pharma.com</i></p>
--	---