BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lysodren 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mg mitotan

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, bikonvekse, runde tabletter med delekærv.
De har delekærv på den ene side og er præget med "BL" over "L1" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af fremskreden (inoperabelt, metastaserende eller genkommet) adrenokortikalt karcinom.

Virkningen af Lysodren på ikke-funktionelt adrenokortikalt karcinom er ikke fastslået.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør indledes og følges af en specialist med passende erfaring.

Dosering
Behandling af voksne skal indledes med 2-3 g mitotan dagligt og progressivt øges (f.eks. hver anden uge), indtil plasma-mitotanniveauet når det terapeutiske vindue på 14-20 mg/l.

Hvis det er vigtigt at behandle Cushing-symptomer hos patienter med mange symptomer, kan højere startdoser mellem 4-6 g dagligt være nødvendigt, og den daglige dosis skal øges hurtigere (f.eks. hver uge). En startdosis på mere end 6 g dagligt anbefales generelt ikke.

Dosisjusteringer, monitorering og seponering
Dosisjustering foretages for at nå et terapeutisk vindue (plasma-mitotanniveau 14-20 mg/l), hvilket sikrer optimal anvendelse af Lysodren med acceptabel sikkerhed. Der er visse data, der tyder på, at et plasma-mitotanniveau over 14 mg/l kan give øget virkning, se pkt. 5.1). Plasma-mitotanniveauer over 20 mg/l kan være forbundet med alvorlige bivirkninger, inklusive neurologisk toksicitet og giver ikke yderligere fordele i effektivitet, og derfor bør denne tærskelværdi ikke overskrides. Plasma-mitotanniveauer bør derfor monitoreres med henblik på at justere dosis af Lysodren samt undgå, at toksiske niveauer nås. Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger om prøvetagning.

Dosering bør justeres individuelt på grundlag af monitorering af plasma-mitotanniveauer og klinisk tolerance, indtil plasma-mitotanniveauerne når det terapeutiske vindue på 14-20 mg/l. Målplasmakoncentrationen nås normalt inden for en periode på 3-5 måneder.
Plasma-mitotanniveauer skal vurderes efter hver dosisændring og med frekvente intervaller (f.eks. hver anden uge), indtil den optimale vedligeholdelsesdosis er nået. Monitorering bør ske hyppigere (f.eks. hver uge), når der er anvendt en høj startdosis. Man bør tage i betragtning, at dosisjustering ikke

medfører øjeblikkelige ændringer i plasma-mitotanniveauer (se pkt. 4.4). På grund af vævsakkumulation bør plasma-mitotanniveauer desuden monitoreres regelmæssigt (f.eks. en gang om måneden), når vedligeholdelsesdosen er nået.

Regelmæssig monitorering (f.eks. hver anden måned) af plasma-mitotanniveauer er også nødvendig efter seponering af behandlingen. Behandling kan genoptages, når plasma-mitotanniveauerne ligger mellem 14-20 mg/l. På grund af den øgede halveringstid kan signifikante serumkoncentrationer persistere i uger efter seponering af behandlingen.

Hvis der forekommer alvorlige bivirkninger, såsom neurotoksicitet, kan det blive nødvendigt midlertidig at afbryde behandlingen med mitotan. I tilfælde af let toksicitet bør dosis reduceres, indtil den maksimalt tolererede dosis er nået.

Behandling med Lysodren bør fortsætte, så længe der ses kliniske fordele. Hvis der ikke ses kliniske fordele efter 3 måneder ved optimal dosering, bør behandlingen afbrydes permanent.

Særlige populationer

Pædiatrisk population
Erfaring med behandling af børn er begrænset.

Den pædiatriske dosering af mitotan er ikke blevet særlig godt karakteriseret, men synes at være den samme som for voksne efter korrektion for legemsoverfladeareal.

Behandling bør indledes med 1,5 til 3,5 g/m^2/dag hos børn og unge med det formål at nå 4 g/m^2/dag. Plasma-mitotanniveauer bør monitoreres som for voksne med særlig opmærksomhed, når plasmaniveauerne når 10 mg/l, da der kan ses en hurtig stigning i plasmaniveauerne. Dosis kan nedsættes efter 2 eller 3 måneder i henhold til plasma-mitotanniveauerne eller i tilfælde af alvorlig toksicitet.

Nedsat leverfunktion
Der er ingen erfaring med brug af mitotan til patienter med nedsat leverfunktion, og der er derfor utilstrækkelige data til at give en dosisanbefaling for denne gruppe. Da mitotan hovedsagelig bliver metaboliseret gennem leveren, forventes plasma-mitotanniveauer at øges, hvis leverfunktionen er nedsat. Brug af mitotan til patienter med stærkt nedsat leverfunktion anbefales ikke. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør der udvises forsigtighed, og leverfunktionen bør monitoreres. Monitorering af plasma-mitotanniveauer anbefales især hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Der er ingen erfaring med brugen af mitotan til patienter med nedsat nyrefunktion, så data er utilstrækkelige til at give en dosisanbefaling for denne gruppe. Brug af mitotan hos patienter med svær nedsat nyrefunktion anbefales ikke, og i tilfælde af let til moderat nedsat nyrefunktion bør der udvises forsigtighed. Monitorering af plasma-mitotanniveauer anbefales især hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (≥ 65 år)
Der er ingen erfaring med brugen af mitotan til ældre patienter, så data er utilstrækkelige til at give en dosisanbefaling for denne gruppe. Der bør udvises forsigtighed, og regelmæssig monitorering af plasma-mitotanniveauer anbefales særligt til disse patienter.

Administration
Den totale daglige dosis kan deles i 2 eller 3 doser, efter hvad der er praktisk for patienten. Tabletter bør tages med et glas vand i forbindelse med måltider med madvarer med et højt fedtindhold (se pkt. 4.5). Patienter bør tilrådes ikke at tage tabletter med synlige tegn på nedbrydning, og sundhedspersonalet skal bruge engangshandsker, når de håndterer tabletterne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Amning (se pkt. 4.6).
Samtidig anvendelse af spironolacton (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Inden behandlingens indledning: Store metastaser bør så vidt muligt fjernes kirurgisk, inden mitotanbehandlingen startes for at minimere risikoen for infarkt og blødning i tumoren grundet en hurtig cytotoksisk virkning af mitotan.

Risiko for binyrebarkinsufficiens: Alle patienter med nonfunktionel tumor og 75 % af patienter med funktionel tumor viser tegn på binyrebarkinsufficiens. Steroidsubstitution kan derfor være nødvendig hos disse patienter. Eftersom mitotan øger plasmaniveauer af steroidbindende proteiner, er det nødvendigt at bestemme fri kortisol og corticotropin (ACTH) for optimal dosering af steroidsubstitution (se pkt. 4.8). Glukokortikoidinsufficiens er hyppigst forekommende, men der kan også være en forbindelse til mineralokortikoidinsufficiens, og det kan være nødvendigt at tilpasse steroidsubstitutionen i overensstemmelse dermed.

Shock, svært traume eller infektion: Mitotan bør temporært afbrydes umiddelbart efter shock, svært traume eller infektion, da adrenal suppression er dets primære virkning. Eksogene steroider bør gives under sådanne omstændigheder, da den svækkede binyre måske ikke umiddelbart begynder at udskille steroider. På grund af en øget risiko for akut adrenocortical insufficiens, bør patienterne informeres om at kontakte deres læge med det samme, hvis der forekommer skade, infektion eller nogen anden samtidig sygdom. Patienterne bør have Lysodren patientkortet, der medfølger indlægssedlen, på sig indikerende, at de er tilbøjelige til binyrebarkinsufficiens, og at der i tilfælde af en nødsituation tages tilstrækkelige forholdsregler.

Monitorering af plasmaniveauer: Plasma-mitotanniveauer bør monitoreres med henblik på justering af dosis af mitotan, navnlig hvis høje startdoser anses for nødvendige. Dosisjusteringer kan være nødvendige for at nå de ønskede terapeutiske niveauer i vinduet mellem 14-20 mg/l og undgå specifikke bivirkninger (se pkt. 4.2). Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger om prøvetagning.

Nedsat lever- eller nyrefunktion: Der er utilstrækkelige data til at understøtte anvendelsen af mitotan hos patienter med kraftigt nedsat lever- eller nyrefunktion. Hos patienter med mild eller moderat nedsat lever- eller nyrefunktion bør der udvises forsigtighed, og monitorering af plasma-mitotanniveauer anbefales specielt (se pkt. 4.2).

Der er observeret hepatotoksicitet hos patienter i behandling med mitotan. Der blev observeret tilfælde af leverskader (hepatocellulær, kolestatisk og blandet) og autoimmun hepatitis. Leverfunktionstest (alanintransaminase [ALAT], aspartattransaminase [ASAT], bilirubin og alkalisk fosfatase [ALP]) bør monitoreres jævnligt, især i de første måneder af behandlingen, eller når det er nødvendigt at sætte dosis op. Hvis ASAT og/eller ALAT øges > 5 ULN, eller ALP eller bilirubin > 2 ULN, er der risiko for leverskade/leversvigt. I tilfælde af dette bør behandlingen med Lysodren afbrydes. Behandlingen kan genoptages, efter lægens skøn, afhængigt af sværhedsgraden af hændelsen samt af patientens kliniske tilstand.

Metabolisme og ernæring: Uanset dosering af Lysodren bør niveauet af triglycerider monitoreres regelmæssigt, især hos patienter med eller med risiko for dyslipidæmi (såsom metabolisk syndrom, alkoholmisbrug, fedtrig kost…). Der kan overvejes triglycerid-sænkende behandling og seponering af Lysodren i tilfælde af svær hypertriglyceridæmi, da dette kan føre til akut pankreatitis.

Mitotan vævsakkumulation: Fedtvæv kan fungere som reservoir for mitotan, hvilket medfører en øget halveringstid og mulig akkumulering af mitotan. På trods af konstant dosering kan mitotan niveauerne derfor øges. Monitorering af plasma-mitotanniveauer (f.eks. hver anden måned) er derfor også

nødvendig efter seponering af behandling, da der kan forekomme længerevarende frigørelse af mitotan. Forsigtighed og nøje monitorering af plasma-mitotanniveauet anbefales kraftigt ved behandling af overvægtige patienter samt patienter med nyligt vægttab.

Forstyrrelser i centralnervesystemet: Længerevarende, løbende indgivelse af høje doser af mitotan kan lede til reversibel hjerneskade og funktionsnedsættelse. Der bør foretages adfærdsmæssige og neurologiske vurderinger med regelmæssige intervaller, især når plasma-mitotanniveauer overskrider 20 mg/l (se pkt. 4.8).

Blod og lymfesystem: Alle blodceller kan påvirkes af behandling med mitotan. Leukopeni (herunder neutropeni), anæmi og trombocytopeni er ofte rapporteret under behandling med mitotan (se pkt. 4.8). Erytrocytter, leukocytter og trombocytter skal monitoreres under behandlingen.

Blødningstid: Der er rapporteret forlænget blødningstid hos patienter behandlet med mitotan. Hos nogle patienter kan forekomst af *in vitro*-blødningstid være normal, dog med patologisk adenosindifosfat-fremkaldt blodpladeaggregation. Dette bør tages i betragtning, når operation er under overvejelse (se pkt. 4.8).

Warfarin og coumarin-lignende antikoagulantia: Ved administration af mitotan til patienter, som får coumarin-lignende antikoagulantiga, skal patienterne monitoreres tæt med henblik på eventuel ændring af antikoagulans-dosis (se pkt. 4.5).

Stoffer, der metaboliseres af CYP450 og især CYP3A4: Mitotan inducerer leverenzymer og bør anvendes med forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der metaboliseres i leveren (se pkt. 4.5).

Præmenopausale kvinder: Øget forekomst af benigne makrocyster i ovarierne, ofte bilateralt og flerfoldigt, er set i denne gruppe. Makrocysterne i ovarierne kan være symptomatiske (f.eks. underlivssmerter eller -ubehag, vaginalblødning eller menstruationsforstyrrelser) eller asymptomatiske. Enkeltstående tilfælde af komplicerede cyster er indberettet (torkveret adnex og hæmoragisk cysteruptur). Bedring efter seponering af mitotan er iagttaget. Kvinden skal informeres om at søge læge i tilfælde af gynækologiske symptomer som blødning og/eller underlivssmerter. Periodisk ultralydsscanning af ovarierne anbefales til præmenopausale kvinder, som er i behandling med mitotan.

Pædiatriske population: Hos børn og unge kan der observeres neuro-psykologisk retardering under behandling med mitotan. I sådanne tilfælde bør thyroideafunktionen undersøges for at identificere en mulig thyroideaforringelse forbundet med mitotanbehandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spironolacton: Mitotan må ikke gives i kombination med spironolacton, da dette aktive stof kan blokere virkningen af mitotan (se pkt. 4.3).

Warfarin og coumarinlignende antikoagulantia: Mitotan er blevet rapporteret at fremme metaboliseringen af warfarin ved hepatisk mikrosomal enzyminduktion, hvilket kan medføre behov for øget dosis af warfarin. Derfor skal patienterne monitoreres tæt med henblik på eventuel ændring af antikoagulansdosis, når mitotan gives til patienter i behandling med coumarin-lignende antikoagulantia.

Stoffer, der metaboliseres via CYP: Mitotan har vist sig at have en induktiv virkning på CYP-enzymer. Plasmakoncentrationerne af stoffer metaboliseret via CYP kan derfor ændres. På grund af manglende information om de specifikke involverede P450 isoenzymer bør der udvises forsigtighed, når der samtidig ordineres aktive substanser, der metaboliseres i dette system, såsom bl.a. antikonvulsiva, rifabutin, rifampicin, griseofulvin og perikon (*Hypericum perforatum*). Især har mitotan vist sig at have en induktiv effekt på CYP3A4. Derfor kan plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres via CYP3A4, ændres. Der bør udvises forsigtighed, når der samtidig ordineres aktive stoffer, som

metaboliseres ad denne vej, f.eks. sunitinib, etoposid og midazolam og dosis bør justeres efter behov ved samtidig administration af mitotan. Enzyminduktion vil sandsynligvis vare ved efter seponering af behandling med mitotan.

Lægemidler med indvirkning på centralnervesystemet: Mitotan kan forårsage bivirkninger i centralnervesystemet ved høje koncentrationer (se pkt. 4.8). Selvom der ikke foreligger specifik information om farmakodynamiske interaktioner i centralnervesystemet, bør dette holdes in mente, når der ordineres lægemidler med depressiv virkning på centralnervesystemet.

Madvarer med højt fedtindhold: Data med forskellige formuleringer af mitotan antyder, at administration sammen med madvarer med højt fedtindhold fremmer absorptionen af mitotan.

Hormonbindende protein: Mitotan har vist sig at øge plasmaniveauer af hormonbindende protein (f.eks. kønshormonbindende globulin (SHBG) og kortikosteroidbindende globulin (CBG)). Dette bør tages i betragtning, når resultaterne af hormonale bestemmelser fortolkes, og det kan medføre gynækomasti.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Data for anvendelse af mitotan baseret på et begrænset antal graviditeter indikerer abnormiteter i binyrerne hos fostret. Mitotan er detekteret i føtalt navlestrengsblod. Gravide kvinder bør oplyses om en mulig risiko for fostret. Reproduktionsstudier i dyr er ikke blevet gennemført med mitotan. Dyrestudier med lignende stoffer har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Lysodren anbefales ikke under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke benytter kontraception.

Kvinder i den fertile alder
Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og efter seponering af behandlingen, så længe mitotan kan detekteres i plasma, hvilket kan tage adskillige måneder. Den langvarige elimination af mitotan efter seponering af Lysodren bør tages i betragtning (se pkt. 5.2).

Amning
Grundet mitotans lipofile natur vil det sandsynligvis blive udskilt i mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos det ammede spædbarn, er amning kontraindikeret, medens der tages mitotan (se pkt. 4.3) og efter seponering af behandlingen, så længe mitotan kan detekteres i plasma.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lysodren påvirker i væsentlig grad evnen til at føre og betjene maskiner. Ambulante patienter bør advares om ikke at køre og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsdata er baseret på litteraturen (fortrinsvis retrospektive studier). Mere end 80 % af patienter behandlet med mitotan har udvist mindst én type bivirkning. Bivirkninger, der er nævnt herunder, er opdelt efter frekvens og organklasse. Frekvensgrupperne er defineret efter følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), Meget sjælden (< 1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkningsfrekvens

	Bivirkning		
Systemorganklasse	**Meget almindelig**	**Almindelig**	**Ikke kendt**
Infektioner og			Opportunistisk infektion

parasitære sygdomme			
Blod og lymfesystem	Leukopeni Blødningstid forlænget	Anæmi Trombocytopeni	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner
Det endokrine system	Binyrebarkinsufficiens		Thyroidea-sygdom Hypogonadisme (hos mænd)
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetitHyperkolesterolæmi Hypertriglyceridæmi		Hypourikæmi
Psykiske forstyrrelser	Forvirret tilstand		
Nervesystemet	Ataksi Paræstesi Vertigo Somnolens	Mental svækkelse Polyneuropati Bevægelsesforstyrrelse Svimmelhed Hovedpine	Balanceforstyrrelser
Øjne			Makulopati Retinal toksicitet Diplopi Lentikulære uklarheder Nedsat syn Sløret syn
Vaskulære sygdomme			Hypertension Ortostatisk hypotension Ansigtsrødme
Mave-tarm-kanalen	Slimhinde-inflammation Opkastning Diarré Kvalme Epigastrisk ubehag		Hypersalivation Dysgeusi Dyspepsi
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymer	Autoimmun hepatitis	Leverskade (hepatocellulær/kolestatisk /blandet)
Hud og subkutane væv	Hududslæt		Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje			Hæmoragisk cystitis Hæmaturi Proteinuri
Det reproduktive system og mammae	Gynækomasti		Makrocyster i ovarierne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni		Hyperpyreksi Generaliseret ømhed
Undersøgelser	Forhøjet kolesterol i blodet Forhøjede triglycerider i blodet		Nedsat blodurinsyre Nedsat androstendion i blodet (hos kvinder) Nedsat testosteron i blodet (hos kvinder) Forhøjet kønshormonbindende globulin Nedsat frit testosteron i blodet (hos mænd)

			Forhøjet kortikosteroid-bindende globulin Forhøjet thyroxinbindende globulin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Gastrointestinale forstyrrelser er oftest rapporteret (10 til 100 % af patienterne) og er reversible, når dosis bliver reduceret. Nogle af disse virkninger (anoreksi) kan udgøre stemplet for initial forringelse af centralnervesystemet.

Bivirkninger ved nervesystemet forekommer hos cirka 40 % af patienter. Andre centralnervøse bivirkninger er blevet rapporteret i litteraturen såsom hukommelsesdefekter, aggressivitet, centralt vestibulært syndrom, dysarthri eller Parkinson syndrom. Alvorlige bivirkninger synes forbundet med den kumulative eksponering for mitotan og vil sandsynligvis forekomme, når plasma-mitotanniveauet er på 20 mg/l eller derover. Ved høje doser og efter længerevarende anvendelse, kan der forekomme nedsættelse af hjernefunktionen. Bivirkninger på nervesystemet forekommer reversible efter ophør med mitotanbehandling og fald i plasmaniveauer (se pkt. 4.4).

Hududslæt, der er blevet rapporteret hos 5 til 25 % af patienterne, synes ikke at være dosisrelaterede.

Leukopeni er blevet rapporteret hos 8 til 12 % af patienterne. Forlænget blødningstid forekommer at være et ofte forekommende fund (90 %): Selvom den nøjagtige mekanisme ved sådan en virkning er ukendt, og dens forbindelse med mitotan eller med den underliggende lidelse er usikker, bør det tages i betragtning, når der overvejes operation.

Aktiviteten af leverenzymer (gamma-GT, aminotransferase, alkalisk fosfatase) er almindeligvis øget. Leverenzym-niveauet normaliseres sædvanligvis, når mitotandosis bliver sat ned eller afbrydes midlertidigt eller seponeres. Autoimmun hepatitis er imidlertid blevet rapporteret hos 7 % af patienterne uden anden information om mekanismen. Der er observeret meget sjældne, alvorlige tilfælde af leverskade (akut leversvigt og hepatisk encefalopati).

Hypogonadisme: Hypogonadisme hos mænd (med symptomer som gynækomasti, nedsat libido, erektil dysfunktion, fertilitetsforstyrrelser) er blevet beskrevet.

Præmenopausale kvinder
Ikke-maligne makrocyster i ovarierne er beskrevet (med symptomer som underlivssmerter,vaginalblødning, menstruationsforstyrrelser eller asymptomatisk).

Pædiatrisk population
Neuro-psykologisk retardering kan observeres under behandling med mitotan. I sådanne tilfælde bør thyroideafunktionen undersøges for at kunne identificere en mulig nedsat thyroideafunktion forbundet med mitotanbehandling. Hypotyroidisme og forsinket vækst kan også observeres. Der er observeret et tilfælde af encefalopati hos en pædiatrisk patient fem måneder efter initiering af behandlingen. Dette tilfælde blev vurderet som relateret til en øget plasma-mitotan på 34,5 mg/l. Efter seks måneder kunne der ikke påvises mitotan i plasma, og patienten kom sig klinisk.
Der er blevet observeret østrogenlignende virkninger (såsom gynækomasti hos mandlige patienter og brystudvikling og/eller vaginal blødning hos kvindelige patienter).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Mitotan-overdosering kan lede til svækkelse af centralnervesystemet, især hvis plasma-

mitotanniveauet er over 20 mg/l. Ingen bevislige modgifte er blevet fastslået for overdosering med mitotan. Midlertidig afbrydelse af behandling med Lysodren bør overvejes. Patienten bør følges nøje, idet man tager højde for, at svækkelsen er reversibel, men den lange halveringstid og mitotans lipofile natur taget i betragtning, kan det tage uger at vende tilbage normal tilstand. Andre virkninger bør behandles symptomatisk. På grund af dets lipofile natur, er mitotan sandsynligvis ikke dialysabelt.

Det anbefales at øge frekvensen af monitorering af plasma-mitotanniveauet (f.eks. hver anden uge) hos patienter, der er i risiko for overdosering (f.eks. ved nyre- eller leverskade, hos overvægtige patienter eller patienter med nyligt vægttab).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakadynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX23

Virkningsmekanisme
Mitotan er en adrenal cytotoksisk aktiv substans, selvom det tilsyneladende også kan medføre adrenal hæmning uden cellulær destruktion. Dens biokemiske virkningsmekanisme er ukendt. Tilgængelige data antyder, at mitotan modificerer steroiders perifere metabolisme, og at det også direkte undertrykker den adrenale cortex. Administrationen af mitotan ændrer den ekstra-adrenale metabolisme af kortisol hos mennesket, ledende til en reduktion i målbare 17-hydroxy kortikosteroider, også selvom plasmaniveauer af kortikosteroider ikke falder. Mitotan medfører tilsyneladende øget formation af 6-beta-hydroxyl kolesterol.

Klinisk virkning og sikkerhed
Mitotan er ikke blevet undersøgt i et omfattende klinisk udviklingsprogram. Tilgængelig klinisk information kommer hovedsagelig fra offentliggjorte data hos patienter med inoperabelt eller metastatisk adrenalt carcinom. Udtrykt i total overlevelse konkluderer fire studier, at mitotanbehandling ikke øger overlevelsesraten, medens fem finder en øgning i overlevelsesraten. Blandt de sidste finder tre studier kun sådan en øgning hos patienter, hos hvem plasma-mitotanniveauet er over 14 mg/l.

Plasma-mitotanniveauer og den mulige relation til dets effektivitet blev undersøgt i FIRM ACT-studiet et randomiseret, prospektivt, kontrolleret, open–label, multicenter parallelgruppe-studie, der sammenlignede effektiviteten af etoposid, doxorubicin og cisplatin plus mitotan (EDP/M) med streptozotocin plus mitotan (Sz/M) som førstevalgsbehandling hos 304 patienter. Analysen af patienter, som opnåede mitotanniveauer ≥ 14 mg/l mindst en gang i løbet af 6 måneder, i forhold til patienter, hvis mitotanniveauer var < 14 mg/l, kunne tyde på, at patienter med plasma-mitotanniveauer ≥ 14 mg/l kunne opnå en forbedring i sygdommens kontrolrate (62,9 % i forhold til 33,5 %; p< 0,0001). Dette resultat skal dog tages med forbehold, eftersom undersøgelse af mitotans virkninger ikke var studiets primære endepunkt.

Derudover inducerer mitotan en tilstand af binyrebarkinsufficiens, der leder til forsvinden af Cushings syndrom hos patienter med udskillende adrenalt carcinom og nødvendiggør substituerende hormonbehandling.

Pædiatrisk population
Klinisk information kommer hovedsagelig fra et prospektivt studie (n= 24 patienter) hos børn og unge, som ved diagnose var i alderen fra 5 måneder til 16 år (aldersmedian: 4 år), der havde en ikke-resektérbar primærtumor, eller som udviste et tumortilbagefald eller en metastatisk sygdom; de fleste af børnene (75 %) fremstod med endokrine symptomer. Mitotan blev givet alene eller kombineret med kemoterapi med forskellige stoffer. Totalt var det sygdomsfrie interval 7 måneder (2 til 16 måneder). Der var tilbagefald hos 40 % af børnene; overlevelsesraten efter 5 år var 49 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
I et studie udført med 8 patienter med adrenalt carcinom behandlet med mitotan 2 til 3 g dagligt, blev der fundet en yderst signifikant korrelation mellem plasma-mitotankoncentrationen og den totale mitotandosis. Målt plasma-mitotankoncentration (14 mg/l) blev nået hos alle patienter indenfor 3 til 5 måneder, og den totale mitotandosis strakte sig mellem 283 og 387 g (median værdi: 363 g). Tærsklen på 20 mg/l blev nået for kumulative mængder mitotan på cirka 500 g. I et andet studie fik 3 patienter med adrenalt carcinom Lysodren i henhold til en præcis protokol, der tillod hurtig introduktion af en høj dosis, hvis produktet blev godt tolereret: 3 g (som 3 indtagelser) på dag 1, 4,5 g på dag 2, 6 g på dag 3, 7,5 g på dag 4 og 9 g på dag 5. Denne dosis Lysodren blev fortsat eller nedsat som funktion af bivirkninger og plasma-mitotanniveauer. Der var en positiv lineær korrelation mellem den kumulative dosis af Lysodren og plasmaniveauerne af mitotan. Hos to af de 3 patienter blev plasmaniveauer på mere end 14 mg/l opnået indenfor 15 dage og hos en af dem, blev niveauer over 20 mg/l opnået indenfor cirka 30 dage. Derudover fortsatte, i begge studier, hos nogle patienter, plasma-mitotanniveauer med at stige på trods af vedligeholdelse eller en nedgang i den daglige dosis mitotan.

Fordeling
Obduktionsdata fra patienter viser, at mitotan bliver fundet i de fleste af kroppens væv, med fedt som det primære sted for opbevaring.

Biotransformation
Metabolismestudier hos mennesket har identificeret den tilhørende syre, 1,1-(o,p'-dichlordiphenyl) eddikesyre (*o,p'*-DDA), som den væsentlige cirkulerende metabolit, sammen med mindre mængder af 1,1-(o,p'-dichlordiphenyl)-2,2 dichlorethen (*o,p'*-DDE) analogen af mitotan. Intet uændret mitotan er blevet fundet i galde eller i urin, hvor *o,p'*-DDA prædominerer, sammen med adskillige af dens hydroxylerede metabolitter. Vedrørende induktion med CYP, se pkt. 4.5.

Elimination
Efter intravenøs administration blev 25 % af dosis udskilt som metabolitter inden for 24 timer. Efter seponering af behandling med mitotan, bliver det langsomt frigjort fra opbevaringssteder i fedt, ledende til rapporterede terminale plasmahalveringstider strækkende sig fra 18 til 159 dage.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data på den almene toksicitet af mitotan er begrænset.

Reproduktive toksicitetsstudier er ikke blevet udført med mitotan. Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) og andre polyklorinerede bifenylanaloger er imidlertid kendt for at have skadelige virkninger på fertilitet, graviditet og udvikling, og mitotan kunne forventes at dele disse egenskaber.

Det genotoksiske og karcinogene potentiale ved mitotan er ikke blevet undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Macrogol 3350
Silica, kolloid, vandfri

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter åbning: 1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Firkantet, ugennemsigtig, hvid HDPE-flaske med en gevind ved åbningen indeholdende 100 tabletter. Pakningsstørrelse med 1 flaske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel bør ikke håndteres af personer udover patienten og hans/hendes plejepersonale og især ikke af gravide kvinder. Plejepersonale bør anvende engangshandsker ved håndtering af tabletterne.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske lægemidler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/273/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28 april 2004
Dato for seneste fornyelse: 25. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE
FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lysodren 500 mg tabletter
mitotan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mitotan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet.
Flaske med 100 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.
Må kun håndteres af patienter eller sundhedspersonale med handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter åbning: 1 år

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/273/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lysodren *(kun på den ydre emballage)*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lysodren 500 mg tabletter
mitotan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Hav altid det patientkort, der findes til sidst i denne indlægsseddel, på Dem.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lysodren
3. Sådan skal De tage Lysodren
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lysodren er et antitumormiddel, som indeholder det aktive stof mitotan.

Dette lægemiddel anvendes til behandling af symptomer på fremskredne ikke-operable, metastatiske eller tilbagevendende maligne tumorer i binyrerne.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lysodren

Tag ikke Lysodren
- hvis De er allergisk over for mitotan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lysodren (angivet i punkt 6).
- hvis De ammer. De må ikke amme, mens De tager Lysodren.
- hvis De bliver behandlet med lægemidler med spironolacton (se "Brug af andre lægemidler sammen med Lysodren").

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De tager Lysodren.
De skal fortælle lægen, hvis noget af følgende gælder for Dem:
- Hvis De kommer til skade (shock, alvorligt traume), får en infektion, eller hvis De bliver syg, mens De tager Lysodren. Fortæl det straks til Deres læge, som kan beslutte at stoppe Lysodren for en tid.
- Hvis De har leverproblemer: Fortæl det til lægen, hvis De udvikler et af følgende tegn og symptomer på leverproblemer under behandling med Lysodren: kløe, gulfarvning af øjne eller hud, mørk urin og smerter eller ubehag øverst til højre i maveregionen. Lægen skal tage nogle blodprøver for at kontrollere Deres leverfunktion før og under behandling med Lysodren og desuden, hvis der er klinisk behov for det. Din læge kan vælge at afbryde behandlingen med Lysodren.

- Hvis De har svære nyreproblemer.
- Hvis De bruger lægemidler, der er nævnt herunder (Se "Brug af andre lægemidler sammen med Lysodren").
- Hvis De har underlivsproblemer som vaginalblødning, menstruationsforstyrrelser og/eller bækkensmerter.

Dette lægemiddel bør ikke håndteres af andre personer end patienten og hans/hendes plejere. Dette gælder særligt gravide kvinder. Plejere bør bruge engangshandsker, når de håndterer tabletterne.

Under behandling med Lysodren
Lysodren kan midlertidigt sænke mængden af hormoner, der produceres af Deres binyrer (kortisol), men Deres læge vil korrigere dette vha. et passende hormonpræparat (steroider).

Lysodren kan føre til blødninger, der varer længere end normalt. Hvis De skal opereres eller have tandbehandlinger, mens De er i behandling med Lysodren, vil Deres læge tage blodprøver for at undersøge risikoen for forlænget blødningstid.

Hav altid det patientkort, der findes til sidst i denne indlægsseddel, på Dem.

Brug af andre lægemidler sammen med Lysodren
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

De må ikke bruge Lysodren sammen med lægemidler, som indeholder spironolacton, der ofte bruges som et vanddrivende middel til hjerte-, lever- og nyresygdomme.

Lysodren kan påvirke adskillige lægemidler. De bør derfor informere Deres læge, hvis De bruger lægemidler, der indeholder et af følgende aktive stoffer:
- Warfarin eller andre antikoagulantia (blodfortyndende midler), der bruges til at forebygge blodpropper. Dosis af Deres blodfortyndende midler skal måske justeres.
- Antiepileptika.
- Rifabutin eller rifampicin, der bruges til behandling af tuberkulose.
- Griseofulvin, der bruges til behandling af svampeinfektioner
- Naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).
- Sunitinib, etoposid: til behandling af kræft
- Midazolam, der benyttes som beroligende middel

Brug af Lysodren sammen med mad og drikke
Lysodren bør fortrinsvis tages i forbindelse med måltider med madvarer med et højt indhold af fedt, såsom mælk, chokolade, olie.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Lysodren kan skade fostret. Hvis De er gravid, tror De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De hurtigst muligt fortælle det til Deres læge for at finde ud af, om De skal stoppe eller fortsætte med at tage Lysodren.

Hvis De har mulighed for at blive gravid, bør De anvende sikker kontraception under behandlingen med Lysodren, og når behandlingen er slut. Spørg Deres læge til råds.

På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos Deres spædbarn, må De ikke amme, mens De tager Lysodren og heller ikke efter, De er holdt op. Spørg Deres læge til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Lysodren påvirker i væsentlig grad evnen til at føre og betjene maskiner. Spørg Deres læge til råds.

3. Sådan skal De tage Lysodren

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis er
Den normale startdosis for en voksen er 2 til 3 g (4 til 6 tabletter) om dagen.
Deres læge kan starte behandlingen med højere doser, som f.eks. 4 til 6 g (8 til 12 tabletter).

For at finde den optimale dosis til Dem vil Deres læge regelmæssigt overvåge niveauet af Lysodren i Deres blod. Deres læge kan beslutte at stoppe behandlingen med Lysodren for en tid eller at sænke dosis, hvis De oplever visse bivirkninger.

Brug til børn og unge
Den daglige startdosis Lysodren er 1,5 til 3,5g/m² legemsoverfladeareal (dette vil blive beregnet af Deres læge ud fra barnets vægt og størrelse). Erfaringen med patienter i denne aldersgruppe er meget begrænset.

Indgivelsesmåde
De skal sluge tabletter med et glas vand i forbindelse med måltider med madvarer med et højt fedtindhold. Den totale daglige dosis kan fordeles på to eller tre doser.

Hvis De har taget for meget Lysodren
Underret straks Deres læge, hvis De ved et uheld har taget flere Lysodren-tabletter, end De skulle, eller hvis et barn ved et uheld har slugt nogle.

Hvis De har glemt at tage Lysodren
Hvis De ved et uheld springer en dosis over, så tag bare den næste dosis som planlagt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De oplever nogen af følgende bivirkninger:
- Nedsat funktion af binyrebarken: Træthed, mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré og forvirring.
- Anæmi: Bleghed, muskelsvaghed, stakåndethed, svimmelhed, især når De rejser Dem.
- Leverskade: Gulfarvning af hud og øjne, kløe, kvalme, diarré, træthed, mørk urin
- Neurologiske forstyrrelser: Bevægelses- og koordinationsforstyrrelser, unormale fornemmelser såsom sovende fornemmelse, hukommelsestab, koncentrationsbesvær, talebesvær, svimmelhed.

Disse symptomer kan være tegn på komplikationer, som kan behandles med bestemte lægemidler.

Bivirkninger kan forekomme med visse hyppigheder, der defineres som følger:
- Meget almindelig: Kan forekomme flere end 1 ud af 10 personer.
- Almindelig: Kan forekomme op til 1 ud af 10 personer.
- Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Meget almindelige bivirkninger
- Opkastning, kvalme, diarré, mavesmerter.
- Manglende appetit.
- Unormale følelser, såsom sovende fornemmelse.
- Bevægelses- og koordinationsforstyrrelser, svimmelhed, forvirret tilstand.

- Søvnighed, træthed, muskelsvaghed (muskeltræthed under anstrengelse).
- Inflammation (hævelse, varme, smerter) i slimhinder, hududslæt.
- Blødningsforstyrrelser (forlænget blødningstid).
- Forhøjet kolesterol, triglycerider (fedtstoffer) og leverenzymer (i blodprøver).
- Fald i antallet af hvide blodlegemer.
- Udvikling af bryster hos mænd.
- Nedsat funktion af binyrebarken (kan medføre træthed, mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, forvirring.

Almindelige bivirkninger
- Svimmelhed, hovedpine.
- Lidelser i det perifere nervesystem: Fornemmelse af føleforstyrrelser, muskelsvaghed og muskelsvind, nedsat senerefleks og kredsløbssymptomer, såsom hedeture, sved, og søvnforstyrrelser.
- Mental svækkelse (såsom hukommelsestab, koncentrationsbesvær).
- Bevægelsesforstyrrelser.
- Fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi, med symptomer såsom bleghed og træthed), fald i antallet af blodplader (gør Dem mere udsat for blå mærker og blødning).
- Hepatitis (autoimmun, dvs. kroppens celler angriber sig selv) (kan forårsage gulfarvning af hud og øjne, mørk urin).
- Koordinationsbesvær.

Hyppighed ikke kendt
- Feber.
- Generaliseret ømhed.
- Rødme, for højt eller lavt blodtryk, svimmelhed/vertigo (fornemmelse af at snurre rundt), når De rejser Dem pludseligt.
- Øget spytproduktion.
- Øjenlidelser: Synssvækkelse, sløret syn, dobbeltsyn, billedforvrængning, blænding.
- Opportunistisk infektion.
- Leverskade (kan forårsage gulfarvning af hud og øjne, mørk urin).
- Nedsat urinsyre i blodprøver.
- Blæreinflammation med blødninger.
- Blod i urinen, protein i urinen.
- Balanceproblem.
- Smagsforstyrrelser.
- Nedsat fordøjelse.
- Cyster på æggestokkene (med eller uden symptomer som underlivssmerter, vaginalblødning, menstruationsforstyrrelser).
- Nedsat androstendion (forstadium til kønshormoner) i blodprøver hos kvinder.
- Nedsat testosteron (kønshormon) i blodprøver hos kvinder.
- Forhøjet kønshormonbindende globulin (protein, der binder kønshormoner) i blodprøver.
- Forhøjet kortikosteroidbindende globulin i blodprøver.
- Forhøjet thyroxinbindende globulin i blodprøver.
- Nedsat frit testosteron (kønshormon) i blodprøver hos mænd.
- Hypogonadisme hos mænd (med symptomer som udvikling af bryster, nedsat sexlyst, rejsningsproblemer, frugtbarhedsforstyrrelser).
- Allergiske reaktioner, kløe.

Hos børn og unge er der blevet observeret thyroideaproblemer (problemer med skjoldbruskkirtlen), neuropsykologisk retardering, væksthæmning og et tilfælde af encefalopati (forstyrrelse af hjernens funktion). Derudover er der blevet observeret nogle tegn på hormonelle ændringer (såsom overudvikling af bryster hos mænd og vaginal blødning og/eller tidlig brystudvikling hos kvinder).

Indberetning af bivirkninger
Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også

indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Opbevares i den originale pakning. Efter åbning: 1 år.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske lægemidler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lysodren indeholder:
- Aktivt stof: mitotan. Hver tablet indeholder 500 mg mitotan.
- Øvrige indholdsstoffer: majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose (E460), macrogol 3350 og silica, kolloid, vandfri.

Udseende og pakningsstørrelser
Lysodrentabletter er hvide, bikonvekse, runde tabletter med delekærv.
Lysodren findes i plastflasker med 100 tabletter.

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

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

eller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

✂- - - -