

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lysodren 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mitotan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita, bikonvexa, runda tabletter med skåra.

De är på ena sidan delade på mitten och på den andra präglade med "BL" över "L1".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av avancerat (inoperabelt, metastatiskt eller recidiverat) binjurebarkkarcinom (ACC).

Effekten av Lysodren på icke-funktionella binjurebarkkarcinom har inte fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör inledas och följas av specialist med lämplig erfarenhet.

Dosering

Behandling av vuxna bör inledas med 2–3 g mitotan per dag och ökas progressivt (t ex med tvåveckorsintervall) tills plasmanivåerna av mitotan når det terapeutiska fönstret 14–20 mg/l.

Om det är angeläget att kontrollera Cushing-symtom hos starkt symtomatiska patienter kan startdoser mellan 4 och 6 g per dag vara nödvändiga, och den dagliga dosen kan ökas snabbare (t ex en gång i veckan). En högre startdos än 6 g/dag rekommenderas generellt inte.

Dosjusteringar, -monitorering och -avbrott

Dosjustering syftar till att nå ett terapeutiskt fönster (plasmanivåer av mitotan 14–20 mg/l) vilket tillförsäkrar optimal användning av Lysodren med acceptabel säkerhet. Neurologisk toxicitet har associerats med nivåer över 20 mg/l och därför bör denna tröskel inte nås. Vissa uppgifter tyder på att plasmanivåer av mitotan över 14 mg/l kan leda till bättre effekt (se avsnitt 5.1). Plasmanivåer av mitotan som är högre än 20 mg/l kan associeras med svåra biverkningar och ger ingen ökad nytta avseende effekt. Plasmanivåerna av mitotan bör därför monitoreras för att man ska kunna justera dosen av Lysodren och för att undvika toxiska nivåer. För ytterligare information om analys av prover, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning eller dennas lokala representant (se avsnitt 7).

Doseringen ska ställas in individuellt baserat på monitoreringen av plasmanivåerna av mitotan och klinisk tolerans tills plasmanivåerna av mitotan når det terapeutiska fönstret 14–20 mg/l. Plasmakoncentrationsmålet nås vanligtvis inom en period på 3 till 5 månader.

Plasmanivåerna av mitotan bör bestämmas efter varje dosändring och med frekventa intervaller (t ex varannan vecka) tills den optimala underhållsdosen har nåtts. Monitorering bör ske mer frekvent (t ex

varje vecka) när en hög startdos har använts. Man bör beakta att dosjusteringar inte leder till omedelbar ändring av plasmanivån av mitotan (se avsnitt 4.4). Dessutom bör man på grund av vävnadsackumulation monitorera plasmanivåerna av mitotan regelbundet (t ex varje månad) när underhållsdosen har nåtts.

Regelbunden monitorering (t ex varannan månad) av plasmanivån är också nödvändig efter seponering av behandlingen. Behandling kan återupptas när plasmanivån av mitotan ligger mellan 14–20 mg/l. På grund av den förlängda halveringstiden kan signifikanta serumkoncentrationer kvarstå under flera veckor efter seponering av behandlingen.

Om allvarliga biverkningar inträffar, som t ex neurotoxicitet, kan det vara nödvändigt att tillfälligt avbryta mitotanbehandlingen. Vid lindrig toxicitet bör dosen reduceras tills maximal tolererad dos nås.

Behandling med Lysodren bör fortsättas så länge kliniska fördelar ses. Om inga kliniska fördelar ses efter 3 månader på optimal dos bör behandlingen seponeras permanent.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Erfarenhet från barn är begränsad.

Den pediatrika doseringen av mitotan har inte undersökts fullständigt men verkar vara jämförbar med dosering för vuxna efter korrigering för kroppsytta.

Behandling bör inledas med 1,5 till 3,5 g/m²/dag till barn och tonåringar med målet att uppnå 4 g/m²/dag. Plasmanivåerna av mitotan bör monitoreras som för vuxna med särskild uppmärksamhet när plasmanivåerna når 10 mg/l eftersom en snabb höjning av plasmanivåerna kan observeras. Dosen kan reduceras efter 2 till 3 månader enligt plasmanivåerna av mitotan eller i fall av allvarlig toxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenhet saknas av användning av mitotan hos patienter med nedsatt leverfunktion varför det inte finns tillräckligt med data för att kunna ge en dosrekommendation för denna patientgrupp. Då mitotan huvudsakligen metaboliseras i levern förväntas plasmanivån av mitotan att öka vid nedsatt leverfunktion. Användning av mitotan på patienter med allvarlig leverinsufficiens rekommenderas inte. För patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens bör försiktighet iaktas och leverfunktionen monitoreras. Monitorering av plasmanivåerna av mitotan rekommenderas speciellt vid behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet saknas av användning av mitotan hos patienter med nedsatt njurfunktion varför det inte finns tillräckligt med data för att kunna ge en dosrekommendation för denna patientgrupp. Användning av mitotan på patienter med allvarlig njurinsufficiens rekommenderas inte, och vid lindrig till måttlig njurinsufficiens bör försiktighet iaktas. Monitorering av plasmanivåerna av mitotan rekommenderas speciellt vid behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Erfarenhet saknas av användning av mitotan hos äldre patienter varför det inte finns tillräckligt med data för att kunna ge en dosrekommendation för denna patientgrupp. Försiktighet bör iaktas och frekvent monitorering av plasmanivåer av mitotan rekommenderas särskilt hos dessa patienter.

Administreringssätt

Den totala dagliga dosen kan delas upp i två eller tre doser om det underlättar för patienten. Tabletterna ska tas med ett glas vatten under måltider med fettrik mat (se avsnitt 4.5). Patienter bör informeras om att inte ta tabletter som visar tecken på försämring, och vårdpersonal bör informeras om att bära engångshandskar vid hantering av tabletterna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Amning (se avsnitt 4.6).
Samtidig användning av spironolakton (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling inleds: Stora metastatiska tumörer bör avlägsnas kirurgiskt så långt som möjligt innan mitotanbehandlingen inleds, i syfte att minimera risken för infarkt och blödning i tumören på grund av en snabb cytotoxisk effekt av mitotan.

Risk för binjurebarkinsufficiens: Alla patienter med icke-funktionell tumör och 75 % av patienterna med funktionell tumör visar tecken på binjureinsufficiens. Därför kan steroidsubstitution krävas för dessa patienter. Eftersom mitotan ökar plasmanivåerna av steroidbindande proteiner är det nödvändigt att mäta nivåerna av fritt kortisol och kortikotropin (ACTH) för optimal dosering av steroidsubstitution (se avsnitt 4.8).

Chock, allvarligt trauma eller infektion: Mitotan bör utsättas temporärt omedelbart efter chock, allvarligt trauma eller infektion, då adrenal suppression är dess främsta effekt. Exogena steroider bör ges i sådana fall då den undertryckta binjuren inte är i stånd att omedelbart börja utsöndra steroider. På grund av en ökad risk för akut adrenokortical insufficiens bör patienterna instrueras att kontakta läkare omedelbart om skada, infektion eller någon annan samtidig sjukdom inträffar. Patienterna bör ha Lysodren-patientkortet på sig som medföljer bipacksedeln och som anger att de har benägenhet för binjureinsufficiens samt att lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas om behov av akut behandling uppstår.

Monitorering av plasmanivåer: Plasmanivåerna av mitotan bör monitoreras så att man kan justera mitotandosen, speciellt om höga initialdoser anses nödvändigt. Dosjusteringar kan krävas för att uppnå önskade terapeutiska nivåer i fönstret mellan 14–20 mg/l och undvika specifika biverkningar (se avsnitt 4.2). För ytterligare information om analys av prover, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning eller dennas lokala representant (se avsnitt 7).

Lever- eller njurinsufficiens: Det finns inte tillräckligt med data för att stödja användning av mitotan till patienter med allvarlig lever- eller njurinsufficiens. För patienter med lindrig eller måttlig lever- eller njurinsufficiens bör försiktighet iaktas och monitorering av plasmanivåer av mitotan rekommenderas speciellt (se avsnitt 4.2).

Hepatotoxicitet har observerats hos patienter behandlade med mitotan. Fall av leverskada (hepatocellulär, kolestatisk och blandad) och autoimmun hepatit observerades. Leverfunktionsprover (alanintransaminas [ALT], aspartattransaminas [AST], bilirubinkoncentration) bör periodiskt monitoreras, särskilt under de första behandlingsmånaderna eller när det är nödvändigt att öka dosen.

Vävnadsackumulation av mitotan: Fettvävnad kan fungera som en reservoar för mitotan, vilket leder till förlängd halveringstid och potentiell ackumulation av mitotan. Därför kan mitotannivån öka trots en konstant dos. Monitorering av plasmanivå av mitotan (t ex varannan månad) är därför också nödvändig efter seponering av behandling, eftersom förlängd frisättning av mitotan kan förekomma. Försiktighet och noggrann monitorering av plasmanivåerna av mitotan rekommenderas starkt vid behandling av överviktiga patienter.

Rubbingar i centrala nervsystemet: Långvarig, kontinuerlig administrering av höga doser mitotan kan leda till reversibel hjärnskada och nedsatt funktion. Neurologisk utvärdering samt bedömning av beteende bör göras med regelbundna intervall, speciellt när plasmanivån av mitotan överstiger 20 mg/l (se avsnitt 4.8).

Blodet och lymfsystemet: Alla blodkroppar kan påverkas vid mitotanbehandling. Leukopeni (inklusive neutropeni), anemi och trombocytopeni har rapporterats frekvent under mitotanbehandling (se

avsnitt 4.8). Röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar ska monitoreras under mitotanbehandling.

Blödningstid: Förlängd blödningstid har rapporterats hos patienter som behandlats med mitotan och detta bör beaktas vid kirurgiska ingrepp (se avsnitt 4.8).

Warfarin och kumarinliknande antikoagulantia: Vid administrering av mitotan till patienter som behandlas med kumarinliknande antikoagulantia bör patienter monitoreras noga med avseende på behov av ändrad dos av antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Substanser som metaboliseras via cytokrom P450 och särskilt cytokrom 3A4: Mitotan är en leverenzyminducerande substans och bör användas med försiktighet vid samtidig användning av läkemedel som påverkas av levermetabolism (se avsnitt 4.5).

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiv antikonception under behandling med mitotan (se avsnitt 4.6).

Premenopausala kvinnor: Ovariala makrocystor har setts med en högre incidens i denna population. Isolerade fall av komplicerade cystor har rapporterats (adnexal torsion och blödande cystruptur). Förbättring har setts efter utsättning av mitotan. Kvinnor ska uppmanas att söka medicinsk vård om de upplever gynekologiska symtom såsom blödning och/eller bäckensmärta.

Pediatrik population: Hos barn och ungdomar kan neuropsykologisk retardation ses under mitotanbehandling. I sådana fall bör sköldkörtelfunktionen utredas för att identifiera eventuell sköldkörtelinsufficiens i samband med mitotanbehandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Spironolakton: Mitotan får inte ges i kombination med spironolakton då denna aktiva substans kan blockera effekten av mitotan (se avsnitt 4.3).

Warfarin och kumarinliknande antikoagulantia: Mitotan har rapporterats öka metabolismen av warfarin via hepatisk mikrosomal enzyminduktion, vilket ledde till att dosen av warfarin behövde ökas. Därför bör patienter monitoreras noga med avseende på eventuellt behov av dosförändring av antikoagulantia vid administrering av mitotan till patienter som använder kumarinliknande antikoagulantia.

Substanser som metaboliseras genom cytokrom P450: Mitotan har visats ha en inducerande effekt på cytokrom P450-enzym. Därför kan plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras via cytokrom P450 ändras. Då information beträffande vilka specifika P450-isoenzym som är involverade saknas, bör försiktighet iakttas vid samtidig ordination av aktiva substanser som metaboliseras via detta system som t ex antiepileptika, rifabutin, rifampicin, griseofulvin och johannesört (*Hypericum perforatum*). Särskilt har mitotan visats ha en inducerande effekt på cytokrom 3A4. Därför kan plasmakoncentrationerna av de substanser som metaboliseras via cytokrom 3A4 ändras. Försiktighet bör iakttas vid samtidig tillförsel av aktiva substanser som metaboliseras denna väg, till exempel sunitinib, etoposid och midazolam.

Läkemedel som verkar på centrala nervsystemet: Mitotan kan ge upphov till biverkningar från centrala nervsystemet vid höga koncentrationer (se avsnitt 4.8). Även om ingen specifik information om farmakodynamiska interaktioner i centrala nervsystemet finns tillgänglig bör detta beaktas vid samtidig ordination av läkemedel med hämmande effekt på centrala nervsystemet.

Fettrik mat: Data från olika mitotanberedningar tyder på att administrering tillsammans med fettrik mat ökar absorptionen av mitotan.

Hormonbindande protein: Mitotan har visats öka plasmanivåerna av hormonbindande proteiner (t ex könshormonbindande globulin [SHBG] och kortikosteroidbindande globulin [CBG]). Detta bör

beaktas vid tolkning av resultat av hormonanalyser och kan leda till gynekomasti.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal graviditeter tyder på missbildningar i binjurarna på fostret efter exponering för mitotan. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med mitotan. Djurstudier med liknande substanser har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Lysodren bör endast ges till gravida kvinnor om det är absolut nödvändigt och om de kliniska fördelarna klart överstiger riskerna för fostret.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiv antikonception under behandling och efter det att behandlingen avslutats så länge plasmanivåer av mitotan kan detekteras. Den långvariga elimineringen av mitotan från kroppen efter seponering av Lysodren bör beaktas.

Amning

På grund av mitotans lipofila beskaffenhet utsöndras det sannolikt i bröstmjolk. Amning är kontraindicerad under användning av mitotan (se avsnitt 4.3) och efter det att behandlingen avslutats så länge plasmanivåer av mitotan kan detekteras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lysodren har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Uppegående patienter bör varnas för att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata grundas på litteraturen (främst retrospektiva studier). Över 80 % av patienterna som behandlats med mitotan har haft minst en typ av biverkan. Nedanstående biverkningar klassificeras enligt frekvens och organsystem. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av biverkningar identifierade från litteraturdata

Klassificering av organsystem	Biverkan		
	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			Opportunistisk mykos
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukocytopeni Ökad blödningstid	Anemi Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner
<i>Endokrina systemet</i>	Binjureinsufficiens		Nedsatt sköldkörtelfunktion Hypogonadism (hos män)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Anorexi Hyperkolesterolemi Hypertriglyceridemi		Hypourikemi
<i>Psykiska störningar</i>	Förvirring		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ataxi Parestesi Vertigo	Mental nedsättning Polyneuropati Rörelsestörning	Balansrubbningsar

	Sömnighet	Yrsel Huvudvärk	
<i>Ögon</i>			Makulopati Retinatotoxicitet Dubbelseende Grumling av lins Nedsatt synförmåga Dimsyn
<i>Blodkärl</i>			Hypertension Ortostatisk hypotension Flushing
<i>Magtarmkanalen</i>	Mukosit Kräkningar Diarré Illamående Epigastriskt obehag		Hypersekretion av saliv Dysgeusi Dyspepsi
<i>Lever och gallvägar</i>		Autoimmun hepatit	Leverkada (hepatocellulär/kolestatisk /blandad)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudutslag		Klåda
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myasteni		
<i>Njurar och urinvägar</i>			Hemorragisk cystit Hematuri Proteinuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Gynekomasti		Ovariella makrocystor
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni		Hyperpyrexii Generaliserad värk
<i>Undersökningar</i>	Ökade leverenzymmer Ökat plasmakolesterol Ökade plasmatriglycerider		Sänkt urinsyra i blodet Sänkt androstenedion i blodet (hos kvinnor) Sänkt testosteron i blodet (hos kvinnor) Ökat könshormonbindande globulin Sänkt fritt testosteron i blodet (hos män)

Beskrivning av selekterade biverkningar

Gastrointestinala störningar är de oftast rapporterade biverkningarna (10 till 100 % av patienterna) och är reversibla vid dosreduktion. Vissa av dessa störningar (anorexi) kan vara kännetecknen på initial nedsatt funktion av centrala nervsystemet.

Biverkningar från nervsystemet förekommer hos ungefär 40 % av patienterna. Andra biverkningar från centrala nervsystemet har rapporterats i litteraturen, som t ex minnesstörningar, aggressivitet, centralt vestibulärt syndrom, dysartri eller Parkinsons syndrom. Allvarliga biverkningar verkar ha samband med den kumulativa exponeringen för mitotan och förekommer oftast vid plasmanivåer av mitotan på 20 mg/l eller högre. Vid höga doser och efter långvarig användning kan nedsatt hjärnfunktion förekomma. Biverkningar från nervsystemet förefaller reversibla efter avslutad mitotanbehandling och minskning av plasmanivåerna (se avsnitt 4.4).

Hudutslag som har rapporterats hos 5 till 25 % av patienterna förefaller inte vara dosrelaterade.

Leukocytopeni har rapporterats hos 8 till 12 % av patienterna. Ökad blödningstid förefaller inträffa ofta (90 % av fallen). Även om den exakta mekanismen bakom en sådan effekt är okänd och dess relation med mitotan eller med den bakomliggande sjukdomen är osäker bör detta beaktas i samband med kirurgiska ingrepp.

Aktivitet av leverenzymmer (gamma-GT, aminotransferas, alkalisk fosfatas) är ofta ökad. Autoimmun hepatit har rapporterats hos 7 % av patienterna utan någon annan information beträffande mekanism. Leverenzymnivåerna normaliseras när dosen av mitotan minskas. Ett fall av kolestatisk hepatit har rapporterats. Risken för mitotaninducerad leverskada kan därför inte uteslutas.

Hypogonadism: hypogonadism hos män (med symtom såsom gynekomasti, nedsatt libido, erektil dysfunktion, fertilitetsstörningar) har beskrivits.

Premenopausala kvinnor

Icke-maligna ovariella makrocystor (med symtom såsom bäckensmärter, blödning) har beskrivits.

Pediatrik population

Neuropsykologisk retardation kan ses under mitotanbehandling. I sådana fall bör sköldkörtelfunktionen utredas för att kunna identifiera en möjlig nedsättning av sköldkörtelfunktionen i samband med mitotanbehandling. Hypotyroidism och tillväxthämning kan också uppträda. Ett fall av encefalopati har observerats hos en pediatrik patient fem månader efter insättningen av behandlingen. Detta fall ansågs ha ett samband med en förhöjd mitotannivå i plasma på 34,5 mg/l. Efter sex månader var plasmanivåerna av mitotan ej detekterbara och patienten tillfrisknade kliniskt. Östrogenliknande effekter (såsom gynekomasti hos manliga patienter och bröstutveckling och/eller vaginal blödning hos kvinnliga patienter) har observerats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av mitotan kan leda till hämning av centrala nervsystemet, speciellt om mitotanasplasmanivån är över 20 mg/l. Ingen känd antidot har identifierats för mitotanöverdosering. Patienten bör följas noga, under det att man beaktar att hämningen är reversibel, men på grund av den långa halveringstiden och mitotans lipofila beskaffenhet kan det ta veckor innan tillståndet återgår till det normala. Andra effekter bör behandlas symtomatiskt. På grund av sin lipofila beskaffenhet är mitotan sannolikt inte dialyserbart.

Tätare monitorering (t ex varannan vecka) av plasmanivån av mitotan rekommenderas hos patienter som riskerar överdos (t ex vid njur- eller leverinsufficiens, överviktiga patienter eller patienter med nylig viktförlust).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, ATC kod: L01XX23

Verkningsmekanism

Mitotan är binjurebarktoxisk men kan uppenbarligen även inhibera binjurebarksfunktionen utan celledöd. Dess biokemiska verkningsmekanism är okänd. Tillgängliga data tyder på att mitotan modifierar den perifera metabolismen av steroider och att det även direkt undertrycker binjurebarken.

Administrering av mitotan ändrar den extra-adrenala metabolismen av kortisol hos människa, vilket leder till en reduktion av mätbara 17-hydroxy-kortikosteroider, men plasmanivån av kortikosteroider faller inte. Mitotan orsakar till synes ökad bildning av 6-beta-hydroxyl-kolesterol.

Klinisk effekt

Mitotan har inte undersökts i ett omfattande kliniskt utvecklingsprogram. Tillgänglig klinisk information kommer huvudsakligen från publicerade data från patienter med inoperabla eller metastatiska binjurekarcinom. Beträffande samlad överlevnad, konkluderar fyra studier att mitotan behandling inte ökar överlevnadsfrekvensen, medan fem studier visar en ökad överlevnadsfrekvens. Bland de senare, visar tre studier att en sådan ökning endast finns hos patienter där plasmanivån av mitotan är över 14 mg/l.

Plasmanivåerna av mitotan och det eventuella sambandet med dess effekt studerades i prövningen FIRM ACT, en randomiserad, prospektiv, kontrollerad, öppen multicenterstudie med parallella grupper för att jämföra effekten av etoposid, doxorubicin och cisplatin plus mitotan (EDP/M) med effekten för streptozotocin plus mitotan (Sz/M) som förstalinjesbehandling på 304 patienter. Analysen av patienter som uppnådde mitotannivåer på ≥ 14 mg/l minst en gång under 6 månader jämfört med patienter vilkas mitotannivåer var < 14 mg/l, kunde tyda på att patienter med plasmanivåer av mitotan ≥ 14 mg/l kunde ha en förbättring av sjukdomskontrollfrekvensen (62,9 % mot 33,5 %; $p < 0,0001$). Detta resultat bör emellertid tas med en nypa salt eftersom undersökningen av mitotaneffekterna inte var studiens primära resultatmått.

Mitotan kan även inducera binjurensufficiens vilket leder till att Cushings syndrom försvinner hos patienter med hormonproducerande binjurekarcinom och gör hormonsubstitutionsterapi nödvändig.

Pediatrisk population

Klinisk information kommer huvudsakligen från en prospektiv prövning ($n=24$ patienter) på barn och ungdomar i åldern 5 månader till 16 år vid diagnostiseringen (medianålder: 4 år) som hade en inoperabel primär tumör eller som hade tumörrecidiv eller metastatisk sjukdom; de flesta av barnen (75 %) hade endokrina symptom. Mitotan användes antingen som enda behandling eller i kombination med kemoterapi med olika medel. Generellt var den sjukdomsfria intervallen 7 månader (2 till 16 månader). Recidiv sågs hos 40 % av barnen; överlevnadsfrekvensen vid 5 år var 49 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en studie som utfördes på 8 patienter med binjurekarcinom som behandlades med 2 till 3 g mitotan dagligen, fanns en starkt signifikant korrelation mellan mitotankoncentration i plasma och den totala mitotandosen. Önskad mitotankoncentration i plasma (14 mg/l) nåddes hos alla patienter inom 3 till 5 månader och den kumulativa mitotandosen varierade då mellan 283 och 387 g (medianvärde: 363 g). Tröskeln på 20 mg/l nåddes vid kumulativa mängder mitotan på ungefär 500 g. I en annan studie fick 3 patienter med binjurekarcinom Lysodren enligt ett detaljerat schema som möjliggjorde snabb introduktion av en hög dos om behandlingen tolererades väl: 3 g (fördelade på 3 doser) på dag 1, 4,5 g på dag 2, 6 g på dag 3, 7,5 g på dag 4 och 9 g på dag 5. Denna dos av Lysodren fortsattes eller minskades beroende på biverkningar och plasmanivån av mitotan. Det sågs en positiv lineär korrelation mellan den kumulativa Lysodrendosen och plasmanivån av mitotan. Hos två av de 3 patienterna nåddes plasmanivåer på över 14 mg/l inom 15 dagar och hos en patient nåddes en nivå på över 20 mg/l inom ungefär 30 dagar. Dessutom sågs i bägge studierna, hos vissa patienter, att plasmanivån av mitotan fortsatte att öka trots att den dagliga mitotandosen hölls kvar på samma nivå eller minskades.

Distribution

Obduktionsdata från patienter visar att mitotan återfinns i de flesta vävnader i kroppen, med fettvävnad som primär lagringsplats.

Metabolism

Studier av metabolismen hos människa har identifierat den korresponderande syran, 1,1-(o,p')-

diklordifenyl)-ättiksyra (o,p'-DDA), som huvudsaklig cirkulerande metabolit, tillsammans med mindre mängder av 1,1-(o,p'-diklordifenyl)-2,2-dikloreten (o,p'-DDE)-analogen av mitotan. Man har inte funnit något oförändrat mitotan i galla eller i urin, där o,p'-DDA dominerar, tillsammans med ett flertal av dess hydroxylerade metaboliter. Beträffande induktion med cytokrom P450, se avsnitt 4.5.

Eliminering

Efter intravenös administrering utsöndrades 25 % av dosen som metaboliter inom 24 timmar. Efter avslutad behandling med mitotan frisätts substansen från lagringsställen i fettvävnad, vilket har lett till rapporterade terminala plasmahalveringstider varierande från 18 till 159 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data beträffande allmän toxicitet av mitotan är begränsade.

Reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med mitotan. Diklordifenyltrikloretan (DDT) och andra polyklorinerade bifenylnalaloger är dock kända för att ha skadliga effekter på fertilitet, graviditet och utveckling, och mitotan kan förväntas ha samma egenskaper.

Genotoxisk och karcinogen potential av mitotan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Makrogol 3350
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande: 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fyrkantig, ogenomskinlig, vit HDPE-burk med gänga vid mynningen, innehållande 100 tabletter. Förpackningen innehåller 1 burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel bör inte hanteras av andra personer än patienten och hans/hennes vårdgivare, och särskilt inte av gravida kvinnor. Vårdgivare bör använda engångshandskar vid hantering av tabletterna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/273/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 28 april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.emea.europa.eu/>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Italien

eller

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG
BURKETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lysodren 500 mg tabletter
mitotan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 500 mg mitotan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett.
Burk innehållande 100 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skall sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.
Ska endast hanteras av patienter eller av vårdgivare som bär handskar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Efter öppnande: 1 år

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/273/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lysodren (*Punktskrift gäller endast den yttre kartongen*)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSLIGT FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Lysodren 500 mg tabletter mitotan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Du ska alltid ha med dig Lysodren-patientkortet som finns i slutet av denna bipacksedel.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lysodren är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lysodren
3. Hur du tar Lysodren
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lysodren ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lysodren är och vad det används för

Lysodren är ett läkemedel mot tumörer.

Detta läkemedel används för behandling av symtom på avancerade icke-operabla, metastatiska eller återkommande elakartade tumörer i binjurarna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lysodren

Ta inte Lysodren

- om du är allergisk mot mitotan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du får inte amma medan du tar Lysodren.
- om du behandlas med läkemedel som innehåller spironolakton (se ”Andra läkemedel och Lysodren”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lysodren.

Du bör tala om för läkaren om något av följande gäller dig:

- om du får en skada (chock, allvarligt trauma), en infektion eller om du får någon sjukdom medan du tar Lysodren. Tala omedelbart om det för din läkare, som eventuellt kan besluta att tillfälligt avbryta behandlingen.
- om du har problem med levern: Tala om för din läkare om du får något av följande tecken eller symtom på leverproblem under behandlingen med Lysodren: klåda, gulfärgning av ögon eller hud, mörk urin samt smärta eller obehag upptill till höger i buken. Din läkare bör ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion före och under behandlingen med Lysodren, och när det är kliniskt motiverat.
- om du har allvarliga problem med njurarna.
- om du använder något av läkemedlen som nämns nedan (se ”Andra läkemedel och Lysodren”).
- om du har gynekologiska besvär såsom blödning och/eller bäckensmärta.

Detta läkemedel bör inte hanteras av andra personer än patienten och hans/hennes vårdgivare, och särskilt inte av gravida kvinnor. Vårdgivare bör använda engångshandskar vid hantering av tablettorna.

Din läkare kommer eventuellt att ordinera hormonbehandling (steroider) medan du tar Lysodren.

Bär alltid med dig Lysodren-patientkortet som finns i slutet av denna bipacksedel.

Andra läkemedel och Lysodren

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Du får inte använda Lysodren i kombination med läkemedel som innehåller spironolakton, vilket ofta används som urindrivande medel vid hjärt-, lever- eller njursjukdomar.

Lysodren kan påverka flera andra läkemedel. Därför ska du tala om för läkaren om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- warfarin eller andra antikoagulantia (blodförtunnande medel) som används för att förhindra blodproppar. Din dos av antikoagulantia kan behöva ändras.
- antiepileptika
- rifabutin eller rifampicin som används för att behandla tuberkulos
- griseofulvin som används för att behandla svampinfektioner
- örtpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, etoposid för behandling av cancer

Lysodren med mat och dryck

Lysodren bör helst tas i samband med måltider som innehåller fettrik mat, t ex mjölk, choklad, olja.

Graviditet, amning och fertilitet

Lysodren kan skada fostret. Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du kan bli gravid bör du använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Lysodren och även efter det att behandlingen har avslutats. Rådfråga läkaren.

Du får inte amma medan du tar Lysodren och inte heller efter det att behandlingen avslutats. Rådfråga läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Lysodren har stor inverkan på din förmåga att köra bil och använda maskiner. Rådfråga läkaren.

3. Hur du tar Lysodren

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dos och schema

Den vanliga startdosen för vuxna är 2 till 3 g (4 till 6 tabletter) per dag.

Din läkare kan eventuellt starta behandlingen med högre doser, som t ex 4 till 6 g (8 till 12 tabletter).

För att hitta den optimala dosen för dig kommer läkaren att regelbundet kontrollera nivåerna av Lysodren i ditt blod. Din läkare kan eventuellt avbryta Lysodrenbehandlingen tillfälligt eller minska dosen om du får vissa biverkningar.

Användning för barn och ungdomar

Den dagliga startdosen av Lysodren är 1,5 till 3,5 g/m² kroppsytta (detta beräknas av din läkare enligt barnets vikt och storlek). Erfarenheten av patienter i denna åldersgrupp är mycket begränsad.

Administreringsätt

Svälj tabletterna med ett glas vatten under måltider som innehåller fettrik mat. Du kan dela upp den totala dygnsdosen i två eller tre doser.

Om du har tagit för stor mängd av Lysodren

Tala omedelbart om för din läkare om du oavsiktligt tagit mer Lysodren än vad du borde eller om ett barn av misstag har svält några tabletter.

Om du har glömt att ta Lysodren

Om du oavsiktligt missar en dos tar du bara nästa dos enligt schemat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande biverkningar:

- Binjureinsufficiens: trötthet, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, förvirring
- Anemi (blodbrist): blek hud, muskeltrötthet, andfåddhet, yrsel särskilt i stående ställning
- Leverskada: guldfärgning av hud och ögon, klåda, illamående, diarré, trötthet, mörkfärgning av urin
- Neurologiska störningar: störningar i rörelser och koordination, onormala känselupplevelser som domningar och stickningar, minnesförlust, koncentrationssvårigheter, talsvårigheter, yrsel

Dessa symtom kan vara tecken på komplikationer som kan kräva särskild medicinering.

Biverkningar kan förekomma med vissa frekvenser, vilka definieras på följande sätt:

- Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare): kan inte beräknas från tillgängliga data

Mycket vanliga biverkningar

- kräkningar, illamående, diarré, magsmärta
- förlorad aptit
- onormala känselupplevelser som domningar och stickningar
- störningar i rörelse och koordination, yrsel, förvirring
- sömnhet, trötthet, muskelsvaghet (muskeltutmattning under ansträngning)
- inflammation (svullnad, värme, smärta) i slemhinnorna, hudutslag
- blodstörningar (förlängd blödningstid)
- höjning av kolesterol, triglycerider (fetter) och leverenzym (vid blodtester)
- sänkt antal vita blodkroppar
- bröstutveckling hos män
- binjureinsufficiens

Vanliga biverkningar

- yrsel, huvudvärk
- störningar i det perifera nervsystemet: förening av känselstörningar, muskelsvaghet och muskelatrofi, försvagad senreflex och vasomotoriska symtom som värmevallningar, svettningar och sömnstörningar
- psykisk störning (t.ex. minnesförlust, koncentrationssvårigheter)
- rörelsestörning

- sänkt antal röda blodkroppar (blodbrist, med symtom som blek hud och trötthet), sänkt antal blodplättar (kan göra att du lättare får blåmärken och att du blöder lättare)
- hepatit (autoimmun) (kan göra att huden och ögonen gulnar, urinen blir mörkfärgad)
- svårt att samordna musklerna

Ingen känd frekvens

- feber
- allmän värk
- flushing (värmekänsla i ansiktet), högt eller lågt blodtryck, känsla av yrsel/svindel när du ställer dig upp snabbt
- ökad salivproduktion
- synstörningar: nedsatt synförmåga, dimsyn, dubbelseende, förvriddning av bilder, bländning
- svampinfektion
- leverskada (kan orsaka gulfärgning av hud och ögon, mörkfärgning av urin)
- sänkt halt av urinsyra vid blodtester
- inflammation i urinblåsan med blödning
- blod i urinen, proteiner i urinen
- balansrubbing
- förändrad smakupplevelse
- försämrad matsmältning
- ovariala makrocystor (med symtom såsom bäckensmärta, blödning)
- sänkt androstendion (ämne som kan omvandlas till könshormon) i blodprov hos kvinnor
- sänkt testosteron (könshormon) i blodprov hos kvinnor
- ökat könshormonbindande globulin (ett protein som binder könshormon) i blodprov
- sänkt fritt testosteron (könshormon) i blodprov hos män
- hypogonadism hos män (med symtom såsom bröstutveckling, nedsatt libido, erektil dysfunktion, fertilitetsstörningar)
- allergiska reaktioner, klåda.

Hos barn och ungdomar har man observerat problem med sköldkörtelfunktion, neuropsykologiska problem, tillväxthämning och ett fall av encefalopati. Dessutom har vissa tecken på hormonella förändringar (såsom utveckling av bröst hos manliga patienter och vaginal blödning och/eller tidig bröstutveckling hos kvinnliga patienter) observerats.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lysodren ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i originalförpackningen. Efter öppnande: 1 år

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mitotan. Varje tablett innehåller 500 mg mitotan.
- Övriga innehållsämnen är majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa (E 460), makrogol 3350 och vattenfri kolloidal kiseldioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lysodrentabletter är vita, bikonvexa, runda och skårade.

Lysodren tillhandahålls i plastburkar innehållande 100 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Frankrike

Tillverkare

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Italien

eller

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

76-78, avenue du Midi

63800 COURNON D'AUVERGNE

FRANKRIKE

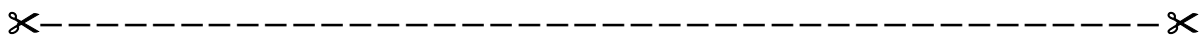
Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.emea.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.



LYSODREN-PATIENTKORT

<p>Jag behandlas med Lysodren (mitotan)</p> <p>Jag har benägenhet för akut binjureinsufficiens</p> <p>Om jag skulle behöva akutvård bör lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas</p>	<p>Namn på min läkare:</p> <p>Telefon:</p> <p>För information om läkemedlet, kontakta: <i>HRA Pharma Rare Diseases</i> <i>Tel: + 33 1 40 33 93 14</i> <i>Medinfo-rd@hra-pharma.com</i></p>
--	---