

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lysodren 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 500 mg mitotaan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, dubbelconvexe, ronde tabletten met breukgleuf.

Ze zijn aan één kant verdeeld en aan de andere kant voorzien van de afdruk "BL" over "L1".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van gevorderd (niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom.

De invloed van Lysodren op niet-functioneel carcinoom van de bijnierschors is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart en opgevolgd door een ervaren specialist.

Dosering

De behandeling bij volwassenen moet worden begonnen met 2-3 g mitotaan per dag en stapsgewijs (bijv. met intervallen van twee weken) worden verhoogd tot het mitotaangehalte in het plasma een therapeutisch venster tussen 14 en 20 mg/l bereikt.

Bij patiënten met veel symptomen van Cushing is het belangrijk om de symptomen onder controle te krijgen en kan worden opgestart met een hogere aanvangsdosis tussen 4 - 6 g per dag en kan de dagelijkse dosis sneller worden verhoogd (bijv. elke week). Een startdosis hoger dan 6 g/dag wordt in het algemeen niet aanbevolen.

Dosisaanpassing, controle en beëindiging

Dosisaanpassing is gericht op het bereiken van een therapeutisch venster (mitotaangehalte in het plasma van 14 tot 20 mg/l), hetgeen een optimaal gebruik van Lysodren met acceptabele veiligheid garandeert. Er zijn aanwijzingen dat een plasmaniveau van mitotaan hoger dan 14 mg/l kunnen leiden tot een verbeterde werkzaamheid (zie rubriek 5.1). Plasmaniveaus van mitotaan hoger dan 20 mg/l kunnen in verband worden gebracht met ernstige bijwerkingen, met inbegrip van neurologische toxiciteit en bieden geen verder voordeel wat betreft de werkzaamheid. De drempelwaarde mag daarom niet overschreden worden. De plasmaniveaus van mitotaan dienen derhalve te worden gecontroleerd teneinde de Lysodren-dosis aan te passen en het bereiken van toxische niveaus te vermijden. Voor aanvullende informatie over het testen van monsters kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger ervan (zie rubriek 7).

De dosering moet individueel worden aangepast op basis van de controle van het plasmaniveau van

mitotaan en de klinische tolerantie totdat het plasmaniveau van mitotaan het therapeutische venster van 14 tot 20 mg/l bereikt. De doelplasmaconcentratie wordt meestal binnen een periode van 3 tot 5 maanden bereikt.

Het plasmaniveau van mitotaan moet worden gecontroleerd na elke dosiswijziging en met frequente intervallen (bijv. elke twee weken) totdat de optimale onderhoudsdosis is bereikt. De controle moet vaker plaatsvinden (bijv. elke week) als er een hoge startdosis is gebruikt. Bij dosisaanpassing moet er rekening mee worden gehouden dat de aanpassing niet onmiddellijk leidt tot verandering van het plasmaniveau van mitotaan (zie rubriek 4.4). Bovendien dient controle van het plasmaniveau van mitotaan in verband met weefselaccumulatie regelmatig (bijv. maandelijks) plaats te vinden na het bereiken van de onderhoudsdosis.

Regelmatige controle (bijv. elke twee maanden) van het plasmaniveau van mitotaan is eveneens noodzakelijk na onderbreking van de behandeling. De behandeling kan worden hervat wanneer het plasmaniveau van mitotaan tussen 14 en 20 mg/l ligt. Vanwege de lange halfwaardetijd kunnen significante serumconcentraties nog wekenlang na staking van de behandeling aanhouden.

Bij het optreden van ernstige bijwerkingen, zoals neurotoxiciteit, dient de behandeling met mitotaan tijdelijk te worden onderbroken. In geval van lichte toxiciteit kan de dosis worden verlaagd totdat de maximaal te verdragen dosis is bereikt.

Behandeling met Lysodren dient te worden voortgezet zolang er klinische voordelen worden waargenomen. Indien er na drie maanden geen klinische voordelen worden waargenomen bij een optimale dosis, dient de behandeling permanent te worden gestaakt.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt.

De pediatrische dosering van mitotaan is nog niet goed getypeerd, maar lijkt gelijk te zijn aan die van volwassenen na correctie voor lichaamsoppervlak:

De behandeling moet worden opgestart met 1,5 tot 3,5 g/m²/dag bij kinderen en adolescenten met als doel 4 g/m²/dag te bereiken. Het plasmaniveau van mitotaan moet worden gecontroleerd net als bij volwassenen, met extra aandacht op het moment dat het plasmaniveau 10 mg/l bereikt als er een snelle toename in het plasmaniveau wordt afgenomen. De dosis kan na 2 of 3 maanden worden verlaagd naar gelang de plasmaniveaus van mitotaan of in geval van ernstige toxiciteit.

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van mitotaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis en er zijn dus onvoldoende gegevens beschikbaar om een dosisaanbeveling voor deze groep te doen. Aangezien mitotaan voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, zullen de plasmaniveaus van mitotaan waarschijnlijk stijgen als de leverfunctie beschadigd is. Het gebruik van mitotaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden. Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis dient voorzichtigheid in acht te worden genomen en een controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd. Controle van plasmaniveaus van mitotaan wordt met name bij deze patiënten aanbevolen (zie 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van mitotaan bij patiënten met een nierfunctiestoornis en er zijn dus onvoldoende gegevens beschikbaar om een dosisaanbeveling voor deze groep te doen. Het gebruik van mitotaan bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt afgeraden en in gevallen van een lichte tot matige nierfunctiestoornis moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Controle van plasmaniveaus van mitotaan wordt met name bij deze patiënten aanbevolen (zie 4.4).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er is geen ervaring met het gebruik van mitotaan bij oudere patiënten en er zijn dus onvoldoende gegevens beschikbaar om een dosisaanbeveling voor deze groep te doen. Er is voorzichtigheid geboden en frequente controle van plasmaniveaus van mitotaan wordt vooral bij deze patiënten aanbevolen.

Wijze van toediening

De totale dagelijkse dosis kan naar wens van de patiënt worden verdeeld in twee of drie doses. De tabletten dienen tijdens een maaltijd met vetrijk voedsel te worden ingenomen met een glas water (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd geen tabletten in te nemen die er beschadigd uitzien en verzorgers dienen wegwerphandschoenen te dragen bij hantering van de tabletten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Gelijktijdig gebruik met spironolacton (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor het begin van de behandeling: Grote metastatische massa's dienen zoveel mogelijk operatief te worden verwijderd voordat de behandeling met mitotaan wordt gestart, om het risico op infarct en bloeding in de tumor als gevolg van een snel cytotoxisch effect van mitotaan tot een minimum te beperken.

Risico van bijnierinsufficiëntie: Alle patiënten met niet-functionele tumoren en 75% van de patiënten met functionele tumoren vertonen tekenen van bijnierinsufficiëntie. Daarom kan steroïdenvervanging bij deze patiënten noodzakelijk zijn. Aangezien mitotaan het plasmaniveau van steroïde-bindende proteïnen verhoogt, zijn bepalingen van vrije cortisol en corticotropine (ACTH) noodzakelijk voor een optimale dosering van steroïdevervanging (zie rubriek 4.8). Glucocorticoïdinsufficiëntie komt vaker voor, maar ook mineralocorticoïdinsufficiëntie kan ermee gepaard gaan en de steroïdenvervanging moet daar mogelijk aan worden aangepast.

Shock, ernstig trauma of infectie: Toediening van mitotaan dient onmiddellijk na een shock, ernstig trauma of infectie tijdelijk te worden beëindigd, omdat de belangrijkste werking ervan bijnieronderdrukking is. In dergelijke omstandigheden moeten exogene steroïden worden toegediend, aangezien de onderdrukte bijnier mogelijk niet onmiddellijk begint met het uitscheiden van steroïden. Vanwege een verhoogd risico op acute insufficiëntie van de bijnierschors moeten patiënten de opdracht krijgen direct contact op te nemen met hun arts indien zich letsel, infectie of een andere ziekte voordoet. Patiënten dienen de met de bijsluiter meegeleverde Lysodren-patiëntenkaart bij zich te dragen, waarop staat aangegeven dat zij gevoelig zijn voor bijnierinsufficiëntie en dat er in geval van spoedeisende hulp adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen.

Controle plasmaniveaus: Het plasmaniveau van mitotaan moet worden gecontroleerd teneinde de mitotaandosis aan te passen, met name als een hoge startdosis noodzakelijk wordt geacht. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn om het gewenste therapeutische niveau te bereiken in het venster van 14 tot 20 mg/l en specifieke bijwerkingen te voorkomen (zie rubriek 4.2). Voor aanvullende informatie over het testen van monsters kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger ervan (zie rubriek 7).

Nier- of leverfunctiestoornis: Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van mitotaan te ondersteunen bij patiënten met een ernstige nier- of leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een lichte of matige nier- of leverfunctiestoornis dient voorzichtigheid in acht te worden genomen en een controle van het plasmaniveau van mitotaan aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die werden behandeld met mitotaan is hepatotoxiciteit waargenomen. Er zijn gevallen van leverbeschadiging (hepatocellulair, cholestatisch en gemengd) en auto-immune hepatitis geconstateerd. Leverfunctietests (alaninetransaminase [ALT], aspartaattransaminase [AST], bilirubinespiegels) en alkalinefosfatase [AF]-spiegels dienen periodiek te worden uitgevoerd, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling of wanneer het nodig is de dosis te verhogen. Indien AST en/of ALT verhoogd zijn met > 5 ULN, of AF of bilirubine > 2 ULN, is er een risico op leverbeschadiging/-falen. In dat geval dient behandeling met Lysodren te worden gestaakt. Behandeling kan hervat worden naar oordeel van de arts, afhankelijk van de ernst van het voorval en de klinische toestand van de patiënt.

Metabolisme en voedingsstoornissen: Ongeacht de dosering van Lysodren dienen triglyceriden regelmatig gecontroleerd te worden, vooral bij patiënten met, of met risico op, dyslipidemie (zoals metabolisch syndroom, alcoholmisbruik, dieet met hoog vetgehalte...). Een triglycerideverlagende behandeling en staken van Lysodren dienen overwogen te worden in geval van ernstige hypertriglyceridemie, aangezien dat een mogelijke oorzaak is van acute pancreatitis.

Mitotaan weefselaccumulatie: Mitotaan wordt opgeslagen in vetweefsel, wat kan leiden tot een langere halfwaardetijd en mogelijke accumulatie van mitotaan. Als gevolg daarvan kan het mitotaangehalte ondanks een constante dosis stijgen. Daarom is controle van het plasmaniveau van mitotaan (bijv. elke twee maanden) tevens noodzakelijk na onderbreking van de behandeling, aangezien een verlengde afgifte van mitotaan kan optreden. Voorzichtigheid en nauwlettende controle van het plasmaniveau van mitotaan wordt ten eerste aanbevolen bij de behandeling van patiënten met overgewicht en bij patiënten met recent gewichtsverlies.

Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel: Langdurige continue toediening van hoge doses mitotaan kan leiden tot omkeerbare hersenbeschadiging en functie aantasting. Gedragscontroles en neurologische controles moeten regelmatig worden uitgevoerd, met name wanneer het plasmaniveau van mitotaan hoger is dan 20 mg/l (zie rubriek 4.8).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: alle bloedcellen kunnen worden beïnvloed door een behandeling met mitotaan. Er zijn frequent gevallen gemeld van leukopenie (waaronder neutropenie), anemie en trombocytopenie tijdens behandeling met mitotaan (zie rubriek 4.8). Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes moet worden bewaakt tijdens een behandeling met mitotaan.

Duur bloeding: Er wordt een langere duur van de bloeding gemeld bij patiënten die worden behandeld met mitotaan. Bij sommige patiënten kan de bloedingsduur *in vitro* normaal zijn maar gepaard gaan met pathologische adenosinedifosfaat (ADP)-geïnduceerde trombocytenaggregatie. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een operatie wordt overwogen (zie rubriek 4.8).

Warfarine en cumarine-achtige anticoagulantia: Bij het toedienen van mitotaan aan patiënten die cumarine-achtige anticoagulantia krijgen, dienen de patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd voor een vereiste wijziging van de dosering van anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Substanties die door middel van cytochroom P450 en met name cytochroom 3A4 worden gemetaboliseerd: Mitotaan heeft een leverenzym-inducerende werking en voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik met medicijnen die worden beïnvloed door het levermetabolisme (zie rubriek 4.5).

Premenopauzale vrouwen: Niet-maligne ovarium-macrocysten, vaak bilateraal en meerdere, kwamen aantoonbaar vaker voor bij deze populatie. De ovarium-macrocysten kunnen symptomatisch zijn (bijvoorbeeld bekkenpijn of -ongemak, vaginale bloeding of menstruele klachten) of asymptomatisch. Geïsoleerde gevallen van gecompliceerde cysten werden gemeld (torsie van de adnex en hemorragische ruptuur van een cyste). Na het stopzetten van mitotaan werd verbetering gezien. Vrouwen dient dringend te worden verzocht medische hulp in te roepen wanneer zij gynaecologische symptomen ervaren, zoals een bloeding en/of bekkenpijn. Periodieke echografische controle van de eierstokken wordt aanbevolen bij premenopausale vrouwen die behandeld worden met mitotaan.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten kan neuropsychologische retardatie worden waargenomen tijdens de behandeling met mitotaan. In dergelijke gevallen dient de schildklierfunctie te worden onderzocht om een mogelijke schildklierbeschadiging op te sporen die in verband staat met de behandeling met mitotaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spironolacton: Mitotaan mag niet worden gegeven in combinatie met spironolacton, aangezien het actieve bestanddeel de werking van mitotaan kan blokkeren (zie rubriek 4.3).

Warfarine en cumarine-achtige anticoagulantia: Van mitotaan is vermeld dat het het metabolisme van warfarine versnelt door het mechanisme van microsomale leverenzyminductie, hetgeen leidt tot verhoogde vereiste doseringen van warfarine. Daarom dienen de patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd voor een vereiste wijziging van de dosering van anticoagulantia wanneer mitotaan wordt toegediend aan patiënten die cumarine-achtige anticoagulantia krijgen.

Substanties die door middel van cytochroom P450 worden gemetaboliseerd: Mitotaan blijkt een inductief effect te hebben op cytochroom P450-enzymen. Daarom kunnen de plasmaconcentraties van de via cytochroom P450 gemetaboliseerde substanties zijn gewijzigd. Bij gebrek aan informatie over de betrokken specifieke P450-isoenzymen is voorzichtigheid geboden wanneer er tegelijkertijd actieve, via deze weg gemetaboliseerde substanties worden voorgeschreven, zoals anticonvulsiva, rifabutine, rifampicine, griseofulvine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Met name van mitotaan is aangetoond dat het een inductief effect heeft op cytochroom 3A4. Daarom kunnen de plasmaconcentraties van de substanties die worden gemetaboliseerd via cytochroom 3A4 worden gewijzigd. Wees voorzichtig bij het gelijktijdig voorschrijven van werkzame substanties die via deze weg worden gemetaboliseerd zoals, onder andere, sunitinib, etoposide en midazolam. De dosering dient aangepast te worden wanneer gelijktijdig toegediend met mitotaan. Het is aannemelijk dat enzyminductie aanwezig blijft na staken van de mitotaan behandeling.

Geneesmiddelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel: Mitotaan kan bij hoge concentraties leiden tot bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Hoewel er geen specifieke informatie beschikbaar is over farmacodynamische interacties in het centrale zenuwstelsel, dient hier rekening mee te worden gehouden bij het gelijktijdig voorschrijven van geneesmiddelen die een onderdrukkende werking hebben op het centrale zenuwstelsel.

Vetrijk voedsel: Gegevens met diverse mitotaanformuleringen duiden erop dat toediening met vetrijk voedsel de absorptie van mitotaan vergroot.

Hormoonbindend proteïne: Er is aangetoond dat mitotaan het plasmahormoonbindend proteïne verhoogt (bijv. sekshormoonbindend globuline (SHBG) en corticosteroid-bindend globuline (CBG). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van de resultaten van hormonale tests en kan leiden tot gynecomastie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens gebaseerd op een beperkt aantal onderzochte zwangerschappen tonen afwijkingen aan de bijnieren van de foetus aan na blootstelling aan mitotaan. Mitotaan is aangetroffen in foetaal navelstrengbloed. Zwangere vrouwen dienen gewezen te worden op het potentiële risico voor de foetus. Er zijn geen voortplantingsstudies met mitotaan uitgevoerd bij dieren. Studies bij dieren met soortgelijke substanties hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Lysodren wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken gedurende en na de behandeling zolang het plasmaniveau van mitotaan kan worden aangetoond, wat enkele maanden kan duren. Er

moet rekening worden gehouden met de verlengde eliminatie van mitotaan uit het lichaam na beëindiging van de inname van Lysodren (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Vanwege de lipofiele aard van mitotaan is het waarschijnlijk dat de stof wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gezien de potentiële bijwerkingen voor de zuigeling die borstvoeding krijgt, vormt borstvoeding een contra-indicatie bij het innemen van mitotaan (zie rubriek 4.3) en na de behandeling zolang het plasmaniveau van mitotaan kan worden aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lysodren heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ambulante patiënten dienen te worden gewezen op de invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op literatuur (voornamelijk retrospectieve onderzoeken). Meer dan 80% van de met mitotaan behandelde patiënten vertoonde ten minste één van de bijwerkingen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en systeemorgaanklasse. De frequentiegroepering is gedefinieerd volgens de onderstaande conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

Systeemorgaanklasse	Bijwerking		
	Zeer vaak	Vaak	Onbekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			Opportunistische infectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Leukopenie Verlengde bloedingstijd	Anemie Trombocytopenie	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoelighedsreacties
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Bijnierinsufficiëntie		Schildklierstoornis Hypogonadisme (bij mannen)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verminderde eetlust Hypercholesterolemie Hypertriglyceridemie		Hypourikemie
<i>Psychische stoornissen</i>	Verwarde toestand		
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Ataxie Paresthesie Duizeligheid Slaperigheid	Geestelijke aftakeling Polyneuropathie Bewegingsstoornis Draaierigheid Hoofdpijn	Evenwichtsstoornissen
<i>Oogaandoeningen</i>			Maculopathie Retinatotoxiciteit Diplopie Lenstroebeling Verslechtering gezichtsvermogen Wazig zien
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Hypertensie

			Orthostatische hypotensie Blozen
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Mucosale ontsteking Overgeven Diarree Misselijkheid Epigastrisch ongemak		Overmatige speekselvorming Dysgeusie Dyspepsie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Verhoogde leverenzymen	Auto-immune hepatitis	Leverfunctiestoornis (hepatocellulair/cholestatisch/gemengd)
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Huiduitslag		Pruritus
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Spierzwakte		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Hemorragische cystitis Hematurie Proteïnurie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Gynecomastie		Ovarium-macrocysten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie		Hyperpyrexie Gegeneraliseerde pijn
<i>Onderzoeken</i>	Verhoogd bloedcholesterol Verhoogde bloedtriglyceriden		Verlaagd urinezuur in het bloed Verminderd gehalte aan androsteendion in het bloed (bij vrouwen) Verminderd gehalte aan testosteron in het bloed (bij vrouwen) Verhoogd gehalte van het geslachtshormoonbindende globuline Verminderd gehalte aan vrij testosteron in het bloed (bij mannen) Verhoogd corticosteroïdbindend globuline Verhoogd thyroxinebindend globuline

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastrointestinale aandoeningen worden het meest gerapporteerd (10 tot 100% van de patiënten) en zijn reversibel wanneer de dosis wordt verlaagd. Sommige van deze effecten (anorexia) kunnen een kenmerk zijn van een beginnende beschadiging van het centrale zenuwstelsel.

Bijwerkingen van het zenuwstelsel treden bij ongeveer 40% van de patiënten op. Andere bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zijn in de literatuur vermeld, zoals geheugenstoornissen, agressiviteit, centraal vestibulair syndroom, dysartrie of het syndroom van Parkinson. Ernstige bijwerkingen schijnen in verband te staan met de cumulatieve blootstelling aan mitotaan en treden vaak op bij plasmaniveaus van mitotaan van 20 mg/l of hoger. Bij hoge doseringen en na langdurig gebruik kan beschadiging van de hersenfunctie optreden. Bijwerkingen van het zenuwstelsel blijken reversibel na

beëindiging van de behandeling met mitotaan en verlaagde plasmaniveaus (zie rubriek 4.4).

Huiduitslag is bij 5 tot 25% van de patiënten gemeld en lijkt niet dosisafhankelijk te zijn.

Leukopenie is gemeld bij 8 tot 12% van de patiënten. Verlengde bloedingstijd blijkt vaak voor te komen (90 %): hoewel de exacte werking van een dergelijk effect niet bekend is en het verband met mitotaan of met de onderliggende ziekte niet zeker is, dient hier rekening mee te worden gehouden wanneer een operatie wordt overwogen.

Vaak wordt een verhoogde activiteit van leverenzymen (gamma-GT, aminotransferase, alkalinefosfatase) waargenomen. De spiegels van leverenzymen worden doorgaans weer normaal wanneer de mitotaandosis wordt verlaagd, of tijdelijk wordt onderbroken of gestaakt. Echter, auto-immune hepatitis is gemeld bij 7% van de patiënten, zonder overige informatie over de werking. Zeer zeldzame gevallen van leverfunctiestoornis (acuut leverfalen en hepatische encefalopathie) zijn waargenomen.

Hypogonadisme: hypogonadisme bij mannen (met symptomen zoals gynaecomastie, verminderd libido, erectiestoornissen, vruchtbaarheidsstoornissen) is beschreven.

Premenopauzale vrouwen

Goedaardige ovarium-macrocysten (met symptomen als bekkenpijn, vaginale bloeding, menstruatiestoornissen of asymptomatisch) zijn beschreven.

Pediatrische patiënten

Neuropsychologische retardatie kan worden waargenomen tijdens de behandeling met mitotaan. In dergelijke gevallen dient de schildklierfunctie te worden onderzocht om een mogelijke schildklierbeschadiging op te sporen die in verband staat met de behandeling met mitotaan.

Hypothyroïdie en groeiachterstand kan eveneens worden waargenomen. Er is 1 geval van encefalopathie waargenomen bij een pediatrische patiënt vijf maanden na het starten van de behandeling; dit geval werd beschouwd als gerelateerd aan een verhoogde mitotaanplasmaspiegel van 34,5 mg/l. Na zes maanden was de mitotaanplasmaspiegel niet meer waarneembaar en was de patiënt klinisch hersteld.

Er zijn oestrogene effecten (zoals gynaecomastie bij mannelijke patiënten en ontwikkeling van borsten en/of vaginale bloedingen bij vrouwelijke patiënten) waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Overdosering van mitotaan kan leiden tot beschadiging van het centrale zenuwstelsel, met name als de plasmaniveaus van mitotaan hoger zijn dan 20 mg/l. Er is geen antidotum vastgesteld tegen overdosering van mitotaan. Tijdelijke onderbreking van Lysodren moet worden overwogen. De patiënt dient nauwlettend in de gaten te worden gehouden, ermee rekening houdend dat de beschadiging weliswaar reversibel is, maar dat het vanwege de lange halfwaardetijd en de lipofiele aard van mitotaan weken kan duren voordat alles weer normaal is. Andere effecten dienen symptomatisch te worden behandeld. Vanwege de lipofiele aard is mitotaan waarschijnlijk niet dialyseerbaar.

Aanbevolen wordt om de controlefrequentie van het plasmaniveau van mitotaan te verhogen (bijv. elke twee weken) bij patiënten die risico lopen op overdosering (bijv. in geval van een nier- of leverfunctiestoornis, patiënten met overgewicht of patiënten waarbij recentelijk gewichtsverlies is opgetreden).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, ATC-code: L01XX23

Werkingsmechanisme

Mitotaan is een adrenale cytotoxisch actieve substantie, hoewel het ook adrenale inhibitie kan veroorzaken, schijnbaar zonder celdestructie. Het biochemische werkingsmechanisme is onbekend. Er zijn gegevens die erop duiden dat mitotaan het perifere metabolisme van steroïden wijzigt en de adrenale cortex rechtstreeks onderdrukt. De toediening van mitotaan wijzigt het extra-adrenale metabolisme van cortisol bij de mens, hetgeen leidt tot een daling van meetbare 17-hydroxycorticosteroiden, hoewel plasmaniveaus van corticosteroiden niet dalen. Mitotaan veroorzaakt duidelijk een verhoogde vorming van 6- β -hydroxycholesterol.

Klinische werkzaamheid

Mitotaan is niet onderzocht in een uitgebreid klinisch ontwikkelingsprogramma. Beschikbare klinische informatie is hoofdzakelijk afkomstig uit gepubliceerde gegevens van patiënten met inoperabel of metastatisch bijniercarcinoom. In termen van algemene overleving is uit vier studies gebleken dat behandeling met mitotaan het overlevingscijfer niet verhoogt, terwijl bij vijf studies een verhoogd overlevingscijfer werd gevonden. Bij drie van de laatste studies is een dergelijke verhoging alleen gevonden bij patiënten bij wie het mitotaangehalte in het plasma hoger dan 14 mg/l is.

De plasmaspiegels van mitotaan en de mogelijke relatie met de werkzaamheid zijn onderzocht in het FIRM ACT-onderzoek, een gerandomiseerd, prospectief, gecontroleerd, open-labelonderzoek met parallelle groepen dat in meerdere centra werd uitgevoerd om de werkzaamheid van etoposide, doxorubicine en cisplatine plus mitotaan (EDP/M) te vergelijken met de werkzaamheid van streptozotocine plus mitotaan (Sz/M) als eerstelijnsbehandeling bij 304 patiënten. De analyse van patiënten die minimaal eenmaal in de zes maanden een mitotaanspiegel ≥ 14 mg/l bereikten versus patiënten bij wie de mitotaanspiegel < 14 mg/l was, kan erop wijzen dat patiënten met een plasmaspiegel van mitotaan van ≥ 14 mg/l een beter ziektecontrole hebben (62,9% versus 33,5%; $p < 0,0001$). Dit resultaat dient echter met de nodige omzichtigheid te worden beschouwd, aangezien het onderzoeken van de effecten van mitotaan niet het primaire eindpunt van het onderzoek was.

Bovendien veroorzaakt mitotaan een toestand van bijnierinsufficiëntie die leidt tot de verdwijning van het syndroom van Cushing bij patiënten met afscheidend bijniercarcinoom waarvoor substitutiehormoontherapie noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

Klinische informatie is hoofdzakelijk afkomstig uit een retrospectief onderzoek ($n = 24$ patiënten) bij kinderen en adolescenten waarbij de diagnose is gesteld op een leeftijd vanaf 5 maanden tot 16 jaar (gemiddelde leeftijd: 4 jaar) die een niet-resectabele primaire tumor hadden of die een terugkomende tumor of een metastatische aandoening vertoonden; de meeste kinderen (75%) vertoonden endocriene symptomen. Mitotaan werd alleen gegeven of gecombineerd met chemotherapie met diverse agentia. In het algemeen was de ziektevrije interval 7 maanden (2 tot 16 maanden). Er waren recidieven bij 40% van de kinderen en het overlevingscijfer bij 5 jaar was 49%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In een studie uitgevoerd bij 8 patiënten met bijniercarcinoom, behandeld met dagelijks 2 tot 3 g mitotaan werd een uiterst significante correlatie gevonden tussen de mitotaanconcentratie in het plasma en de totale mitotaandosis. De richtwaarde van plasmaconcentratie mitotaan (14 mg/l) werd bij alle patiënten binnen 3 tot 5 maanden bereikt en de totale dosis Lysodren varieerde tussen 283 en 387 g (gemiddelde waarde: 363 g). De drempel van 20 mg/l werd bereikt voor cumulatieve hoeveelheden mitotaan van ongeveer 500 g. In een andere studie kregen 3 patiënten met bijniercarcinoom Lysodren volgens een nauwkeurig protocol met snelle toediening van een hoge dosis

indien het product goed getolereerd werd: 3 g (bij 3 innames) op dag 1, 4,5 g op dag 2, 6 g op dag 3, 7,5 g op dag 4 en 9 g op dag 5. Deze dosis van Lysodren werd voortgezet of verlaagd naar gelang de bijwerkingen en plasmaniveaus van mitotaan. Er was een positieve lineaire correlatie tussen de cumulatieve dosis van Lysodren en de plasmaniveaus van mitotaan. Bij twee van de drie patiënten werden plasmaniveaus van meer dan 14 mg/l bereikt binnen 15 dagen en bij één van hen werden plasmaniveaus van meer dan 20 mg/l bereikt binnen ongeveer 30 dagen. Bovendien bleven in beide studies bij sommige patiënten de plasmaniveaus van mitotaan stijgen, ondanks behoud of verlaging van de dagelijkse mitotaandosis.

Distributie

Autopsiegegevens van patiënten tonen aan dat mitotaan wordt gevonden in de meeste weefsels van het lichaam, met vet als voornaamste opslagplaats.

Biotransformatie

Metabolismestudies bij de mens hebben het overeenkomstige zuur, 1,1-(o,p'-dichlorodifenyl, o,p'-DDA), herkend als de belangrijkste circulerende metaboliet, samen met kleinere hoeveelheden van de 1,1-(o,p'-dichlorodifenyl)-2,2 dichlooretheen (o,p'-DDE) met een aan mitotaan analoge structuur. Er werd geen ongewijzigd mitotaan gevonden in gal of urine, waar o,p'-DDA overheerst, samen met diverse gehydroxyleerde metabolietenderivaten. Zie rubriek 4.5 voor inductie met cytochroom P450.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening werd 25% van de dosis als metabolieten binnen 24 uur uitgescheiden. Na beëindiging van de behandeling met mitotaan wordt het langzaam afgegeven van opslagplaatsen in vet, met gerapporteerde terminale plasmahalfwaardetijden variërend van 18 tot 159 dagen tot gevolg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over de algemene toxiciteit van mitotaan zijn beperkt.

Er zijn geen reproductieve toxiciteitstudies met mitotaan uitgevoerd. Van dichlorodifenyltrichloorethaan (DDT) en andere aan polychloorbifenylen analoge structuren is echter bekend dat ze schadelijke gevolgen hebben op de vruchtbaarheid, zwangerschap en ontwikkeling en van mitotaan kunnen dezelfde eigenschappen worden verwacht.

Het genotoxische en carcinogene potentieel van mitotaan is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E 460)
Macrogol 3350
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening: 1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vierkante ondoorzichtige witte HDPE-fles met 100 tabletten, met een schroefdraad in de opening.
Verpakking van 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel mag niet in handen komen van andere personen dan de patiënt en zijn/haar verzorgers en met name niet van zwangere vrouwen. Verzorgers dienen wegwerphandschoenen te dragen bij hantering van de tabletten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/273/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2004
Datum van laatste verlenging: 25 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Italië

of

Centre Spécialités Pharmaceutiques

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING
FLESETIKET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lysodren 500 mg tabletten
mitotaan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat 500 mg mitotaan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet.
Fles van 100 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch.
Alleen te hanteren door patiënten of verzorgers die handschoenen dragen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening: 1 jaar

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/273/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lysodren *(braille is uitsluitend van toepassing op de buitenverpakking)*

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lysodren 500 mg tabletten mitotaan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Houd de Lysodren-patiëntenkaart onderaan deze bijsluiter altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lysodren en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lysodren en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lysodren is een antitumoraal geneesmiddel dat de werkzame stof mitotaan bevat.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van gevorderd, niet-operabel, metastatisch of recidief maligne tumoren van de bijnieren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u borstvoeding geeft. U mag geen borstvoeding geven terwijl u Lysodren gebruikt.
- als u wordt behandeld met geneesmiddelen die spironolacton bevatten (zie "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- wanneer u letsel (shock, ernstig trauma) hebt, een infectie hebt of ziek bent terwijl u Lysodren gebruikt. Neem in deze gevallen onmiddellijk contact op met uw arts, hij/zij kan besluiten de behandeling tijdelijk te staken.
- wanneer u leverproblemen hebt: informeer uw arts als u een van de volgende verschijnselen en symptomen van leverproblemen ontwikkelt tijdens de behandeling met Lysodren: jeuk, gele ogen of huid, donkere urine en pijn of ongemak rechtsboven in het maaggebied. Uw arts dient bloedonderzoeken uit te voeren om uw leverfunctie vóór en tijdens behandeling met Lysodren, en wanneer het klinisch wenselijk is, te controleren. Uw arts kan besluiten om de behandeling met Lysodren te onderbreken.
- wanneer u ernstige nierproblemen hebt.

- wanneer u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt (zie "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").
- wanneer u gynaecologische klachten hebt, zoals een vaginale bloeding, menstruatiestoornissen en/of bekkenpijn.

Dit geneesmiddel mag niet in handen komen van andere personen dan de patiënt en zijn/haar verzorgers en met name niet van zwangere vrouwen. Verzorgers dienen wegwerphandschoenen te dragen bij hantering van de tabletten.

Tijdens behandeling met Lysodren

Lysodren kan tijdelijk de hoeveelheid hormonen verlagen die uw bijnier aanmaakt (cortisol), maar uw arts zal dit corrigeren met de juiste hormoonmedicijnen (steroïden).

Lysodren kan ernstige bloedingen veroorzaken die langer duren dan normaal. Indien u een operatie of een tandheelkundige behandeling dient te ondergaan tijdens de behandeling met Lysodren, zal uw zorgverlener bloedtesten doen om het risico op langdurige bloedingen te bepalen.

Houd de Lysodren-patiëntenkaart onderaan deze bijsluiter altijd bij u.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lysodren nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik Lysodren niet met geneesmiddelen die spironolacton bevatten, spironolacton wordt vaak gebruikt als diureticum bij hart-, lever- of nieraandoeningen.

Lysodren kan de werking van diverse geneesmiddelen verstoren. Daarom moet u uw arts vertellen of u geneesmiddelen met de volgende actieve bestanddelen gebruikt:

- warfarine of andere anticoagulantia (bloedverduunners) ter voorkoming van bloedklonters. Mogelijk moet de dosis van uw anticoagulans worden aangepast.
- anti-epileptica.
- rifabutine of rifampicine, gebruikt bij de behandeling van tuberculose.
- griseofulvine, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties.
- kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.
- sunitinib, etoposide: voor het behandelen van kanker.
- midazolam, gebruikt als kalmerend medicijn.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Lysodren dient bij voorkeur te worden ingenomen tijdens een maaltijd met vetrijk voedsel zoals melk, chocolade of olie.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Lysodren kan schadelijk zijn voor de foetus. Meld het daarom altijd zo snel mogelijk aan uw arts als u zwanger bent, zwanger denkt te zijn of van plan bent zwanger te worden, om te weten of u moet stoppen of doorgaan met Lysodren.

Als u een vruchtbare vrouw bent, gebruik dan een doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling met Lysodren en zelfs nadat u met de behandeling bent gestopt. Vraag uw arts om advies.

Vanwege de mogelijk ernstige bijwerkingen voor uw baby mag u geen borstvoeding geven tijdens uw behandeling met Lysodren en zelfs na de behandeling. Vraag uw arts om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lysodren heeft grote invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Vraag uw arts om advies.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosis en innameschema

De gebruikelijke startdosis voor volwassenen bedraagt 2 tot 3 g (4 tot 6 tabletten) per dag. Uw arts kan de behandeling starten met een hogere dosis, bijvoorbeeld 4 tot 6 g (8 tot 12 tabletten).

Teneinde de optimale dosis te vinden voor u, zal uw arts regelmatig het niveau Lysodren in uw bloed controleren. Uw arts kan besluiten de behandeling met Lysodren tijdelijk te staken of de dosis te verlagen indien u bepaalde bijwerkingen ervaart.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dagelijkse startdosis van Lysodren bedraagt 1,5 tot 3,5 g/m² lichaamsoppervlak (dit wordt berekend door uw arts op basis van het gewicht en de lengte van het kind). Er is weinig ervaring met Patiënten in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Neem de tabletten in met een glas water tijdens een maaltijd met vetrijk voedsel. U kunt de totale dagelijkse dosis verdelen over twee of drie innames.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Licht onmiddellijk uw arts in als u per ongeluk meer van Lysodren heeft ingenomen dan u zou mogen of als een kind er per ongeluk iets van heeft doorgeslikt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u per ongeluk een dosis vergeet, neem dan de volgende dosis volgens het schema. Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Licht onmiddellijk uw arts in als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- Nierinsufficiëntie: moeheid, buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, verwardheid
- Anemie: bleke huid, vermoeide spieren, ademtekort, duizeligheid met name bij het opstaan
- Leverfunctiestoornis: geel worden van huid en ogen, jeuk, misselijkheid, diarree, moeheid, donker gekleurde urine.
- Neurologische aandoeningen: aandoeningen van het bewegingsapparaat en coördinatie, abnormale gevoelens zoals speld- en naaldprikken, geheugenverlies, concentratiestoornissen, spraakproblemen, duizeligheid

Deze symptomen kunnen duiden op complicaties waarvoor specifieke medicatie moet worden voorgeschreven.

Bijwerkingen kunnen met een bepaalde frequentie optreden. Deze frequenties zijn als volgt ingedeeld:

- zeer vaak: bij meer dan 1 op de 10 mensen
- vaak: bij maximaal 1 op de 10 mensen
- niet bekend: frequentie kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- overgeven, misselijkheid, diarree, buikpijn
- gebrek aan eetlust
- abnormale gevoelens zoals speld- en naaldprikken
- aandoeningen van het bewegingsapparaat en coördinatie, duizeligheid, verwardheid
- slaperigheid, moeheid, spierzwakte (vermoeide spieren tijdens krachtinspanning)
- slijmvliesontsteking (zwellen, warmte, pijn), huiduitslag
- bloedaandoeningen (verlengde bloedingstijd)
- verhoogd cholesterol, triglyceriden (vetten) en leverenzymen (in bloedtests)
- afname in witte bloedcellen
- borstvorming bij mannen
- nierinsufficiëntie (kan moeheid, buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree of verwardheid veroorzaken)

Vaak voorkomende bijwerkingen

- draaierigheid, hoofdpijn
- aandoeningen van het perifere zenuwstelsel: sensorische aandoeningen, spierzwakte en atrofie, afname van peesreflexen en vasomotorische symptomen zoals opvliegers, zweten en slaapstoornissen)
- geestelijke aftakeling (bijvoorbeeld geheugenverlies, moeite met concentreren)
- bewegingsstoornis
- afname in rode bloedcellen (anemie, met symptomen zoals een bleke huid en vermoeidheid), afname in bloedplaatjes (kan u vatbaarder maken voor blauwe plekken en bloedingen)
- auto-immune hepatitis (kan een gele huid en ogen veroorzaken, donker gekleurde urine)
- moeite met spiercoördinatie

Frequentie niet bekend

- koorts
- algemene pijn
- blozen, hoge of lage bloeddruk, draaierig/duizelig gevoel bij plotseling opstaan
- verhoogde speekselproductie
- oog-aandoeningen: verslechtering gezichtsvermogen, wazig zien, dubbel zien, verstoord beeld, klachten over verblinding
- opportunistische infectie (infectie die u kunt krijgen als de afweer van uw lichaam niet goed werkt)
- leverfunctiestoornis (kan een gele huid en ogen veroorzaken, donker gekleurde urine)
- verlaagd urinezuur in bloedtests
- blaasontsteking met bloedingen
- aanwezigheid van bloed in de urine, aanwezigheid van proteïne in de urine
- evenwichtsstoornissen
- verstoring van de smaakzin
- verstoorde spijsvertering
- ovarium-macrocysten (met of zonder symptomen als bekkenpijn, vaginale bloeding, menstruatiestoornissen)
- verminderd gehalte aan androsteendion (voorloper van geslachtshormonen) in bloedonderzoek bij vrouwen
- verhoogd corticosteroïdbindend globuline in bloedtesten
- verhoogd thyroxinebindend globuline in bloedtesten
- verminderd gehalte aan testosteron (geslachtshormoon) in bloedonderzoek bij vrouwen
- verhoogd gehalte aan het geslachtshormoonbindende globuline (een eiwit dat geslachtshormonen bindt) in bloedonderzoek
- verminderd gehalte aan vrij testosteron (geslachtshormoon) in bloedonderzoek bij mannen
- ziekte waarbij de teelballen te weinig van het mannelijke geslachtshormoon testosteron maken (hypogonadisme) bij mannen. Teken hiervan zijn bijvoorbeeld overmatige ontwikkeling van de borsten, minder zin in seks hebben, erectiestoornissen en vruchtbaarheidsstoornissen
- allergische reacties, jeuk.

Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn schildklierproblemen, neuropsychologische retardatie,

groeiachterstand en 1 geval van encefalopathie waargenomen. Daarnaast zijn er tekenen van hormonale veranderingen (zoals overontwikkeling van de borsten bij mannen en vaginale bloedingen en/of vroege borstontwikkeling bij vrouwen) waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Na opening: 1 jaar.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en/of de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mitotaan. Elk tablet bevat 500 mg mitotaan.
- De andere stoffen in dit middel zijn maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E 460), macrogol 3350 en watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Hoe ziet Lysodren eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lysodren zijn witte, dubbelconvexe, ronde tabletten met breukgleuf.
Lysodren is verkrijgbaar in plastic flessen met 100 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Of

Centre Spécialités Pharmaceutiques

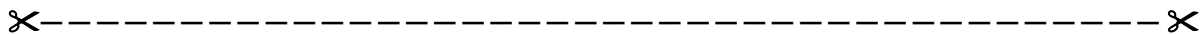
76-78, avenue du Midi
63800 Cournon d'Auvergne
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.



LYSODREN PATIËNTENKAART

Ik word behandeld met Lysodren (mitotaan)	De naam van mijn arts is:
Ik ben vatbaar voor acute bijnierinsufficiëntie	Telefoonnr.:
In geval dat ik spoedeisende hulp nodig heb, dienen doeltreffende voorzorgsmaatregelen te worden getroffen	Voor informatie over het product kunt u contact opnemen met: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel.: + 34 93 446 60 00</i> <u>medinfo-RD@esteve.com</u>