

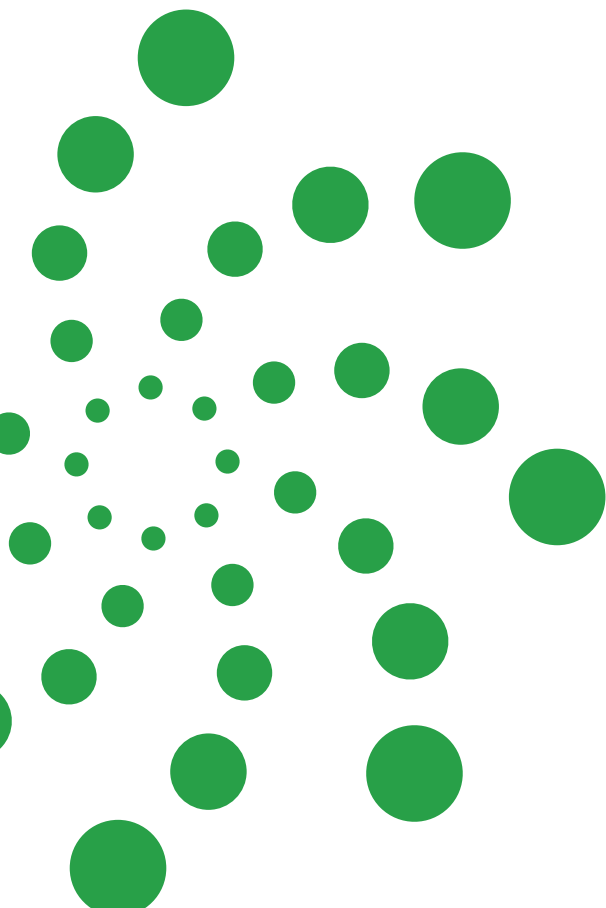
Standardtherapie bei fortgeschrittenem Nebennierenrindenzarzinom^{1, 2}



Lysodren[®]

Mitotan 500 mg

Tabletten



Zulassung

- Lysodren® ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren, metastasierenden oder rezidivierenden) Nebennierenrindenzarzinoms (NNR-Ca). Die Wirkung von Lysodren® bei nicht-funktionellem Nebennierenrindenzarzinom ist nicht belegt.³
- Die Lysodren®-Behandlung muss von einem entsprechend erfahrenen Spezialisten eingeleitet und weiter durchgeführt werden.³

Mögliche Therapieregimes¹

Lysodren®, das einzige zur Behandlung des fortgeschrittenen NNR-Cas zugelassene Medikament, kann eingesetzt werden:

- als Monotherapie,
- in Kombination mit Chemotherapeutika (Kombination der Wahl mit Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin),
- in Kombination mit Lokalthérapien (z.B. Strahlentherapie),

sowie als adjuvante (post-operative) Therapie.¹

Abkürzungen

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
CBG:	Cortisol bindendes Globulin
GC/MS:	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HSD:	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
NNR-Ca	Nebennierenrindenzarzinom
UAW:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Dosierung Erwachsene³

- Die Behandlung sollte mit 2–3 g Mitotan pro Tag begonnen und schrittweise (z. B. in Abständen von 2 Wochen) erhöht werden, bis der Mitotanspiegel im Plasma das Therapiefenster von 14–20 mg/l erreicht.
- Bei hoch-symptomatischen Patienten können eine höhere Anfangsdosis (4–6 g/d) und eine schnellere Dosissteigerung z. B. wöchentlich erforderlich sein.

Dosierung Kinder/Jugendliche³

- Die Behandlung sollte mit 1,5–3,5 g/m²/d begonnen werden und mit dem Ziel, 4 g/m²/d zu erreichen, angepasst werden.

Einnahme³

- Die gesamte Tagesdosis kann entsprechend dem Bedarf des Patienten in 2 oder 3 Dosen aufgeteilt werden.
- Die Tabletten sollten zu Mahlzeiten, die fettreiche Lebensmittel enthalten, mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Wirksam auf verschiedenen Ebenen

- Direkter zytotoxischer Effekt auf Zellen der Nebennierenrinde (insbesondere im Bereich der Zona fasciculata und Zona reticularis) vermittelt durch Inhibition der Sterol-O-Acyl-Transferase 1 (SOAT1).^{4,5}
- Verstärkter peripherer Cortisol-Abbau.⁴
- Hemmung der Steroidsynthese.⁴

Der genaue biochemische Wirkmechanismus von Mitotan ist nicht vollständig bekannt.

Hemmung der Steroidsynthese

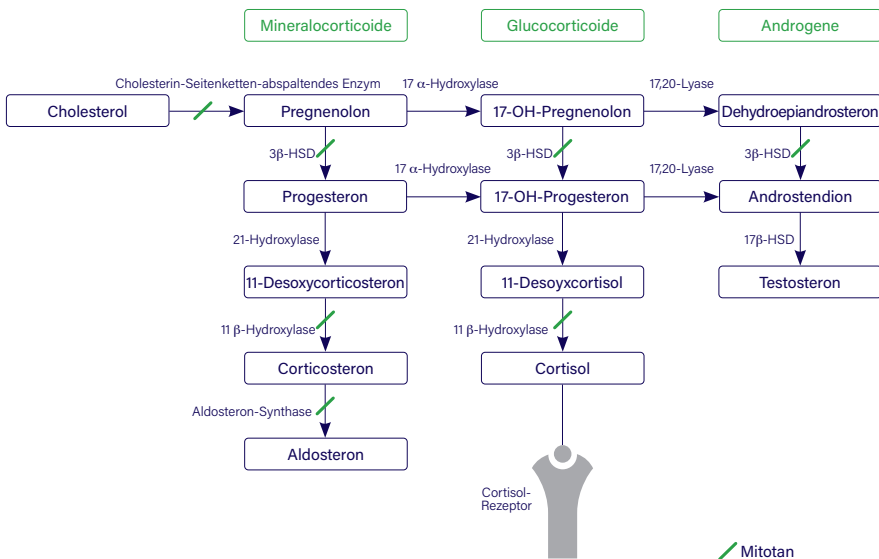


Abb. 1 Mitotan inhibiert mehrere steroidogene Cytochrom-P450-Enzyme (adaptiert durch HRA Pharma nach Daniel 2015⁶)

Antitumorale Wirksamkeit (Firm-ACT*)⁷

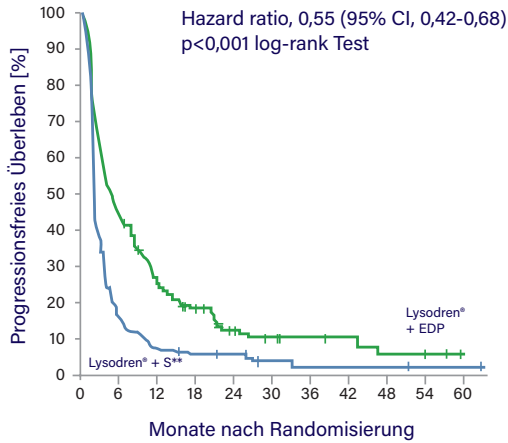


Abb. 2 Lysodren® in Kombination mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin (EDP) verlängerte das progressionsfreie Überleben*** (adaptiert durch HRA Pharma nach Fassnacht 2012⁷)

	Lysodren® + EDP (n=151)	Lysodren® + S (n=153)	p-Wert
Objektives Ansprechen % (95% CI)	23,2 (16,7-30,7)	9,2 (5,1-14,9)	<0,001
Krankheitskontrolle % (95% CI)	58,3 (50,0-66,2)	31,4 (24,1-39,4)	<0,001

Objektives Ansprechen: komplettes oder partielles Ansprechen
Krankheitskontrolle: komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung

Tab. 1 Die Lysodren®-Therapie war mit guten Gesamt-Ansprechraten assoziiert (adaptiert durch HRA Pharma nach Fassnacht 2012⁷)

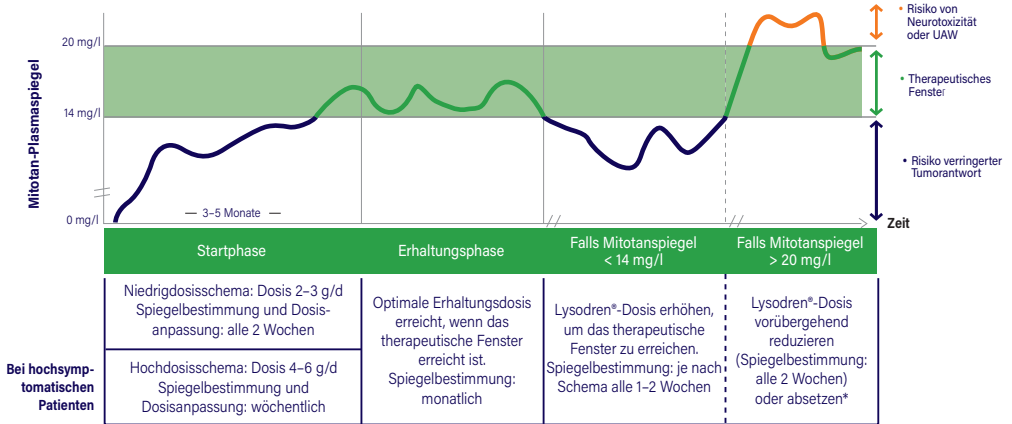
Patienten, deren Mitotan-Plasmaspiegel innerhalb von 6 Monaten mindestens einmal über ≥ 14 mg/l liegt, könnten eine verbesserte Krankheitskontrolle erreichen.⁷**

* FIRM-ACT (First International Randomised Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) eine randomisierte Phase 3 Studie an 304 Patienten mit fortgeschrittenem Nebennierenrindenzinom. Patienten erhielten entweder Mitotan plus: Etoposid (100 mg/m² an Tagen 2 bis 4) + Doxorubicin (40 mg/m² an Tag 1) + Cisplatin (40 mg/m² an Tagen 3 und 4) alle 4 Wochen (Lysodren® + EDP); oder Mitotan plus Streptozocin (1 g an Tagen 1 bis 5 in Zyklus 1; 2 g an Tag 1 in Folgezyklen) alle 3 Wochen (Lysodren® + S). Der primäre Endpunkt war Gesamtüberleben.

** S = Streptozocin

*** Nicht der primäre Studienendpunkt. Es gab keinen signifikanten Einfluss der Behandlungen auf das Gesamtüberleben.

Dosisanpassung auf Basis des Mitotan-Plasmaspiegels³



Die Behandlung muss von einem entsprechend erfahrenen Spezialisten eingeleitet und weitergeführt werden.

* Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn der Mitotanspiegel zw. 14–20 mg/l liegt. Nach einem Aussetzen der Therapie sollte der Spiegel alle 2 Monate kontrolliert werden.

Abb. 3 Schematische Übersicht zur Dosierung von Lysodren® und Überwachung des Mitotan-Plasmaspiegels bei Erwachsenen (adaptiert durch HRA Pharma nach Lysodren® Fachinformation³)

Hochdosis vs. Niedrigdosis

- Eine Monotherapie mit Lysodren® sollte bevorzugt nach dem „Hochdosisschema“ eingeleitet werden.⁸
- Das „Niedrigdosisschema“ kann bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder bei Kombinationstherapien gewählt werden.⁸

Überwachung, Dosisanpassung und Absetzen³

- Die individuelle Dosisanpassung erfolgt auf Grundlage des Mitotan-Plasmaspiegels und klinischer Verträglichkeit und zielt darauf ab, das Therapiefenster von 14–20 mg/l zu erreichen.
- Bei Kindern kann ab einem Plasmaspiegel von 10 mg/l ein schneller Anstieg beobachtet werden.
- Die Zielkonzentration im Plasma wird gewöhnlich innerhalb von 3–5 Monaten erreicht.
- Plasmaspiegel > 20 mg/l können schwere unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität verursachen.
- Wenn schwerwiegende Nebenwirkungen wie Neurotoxizität auftreten, ist es möglicherweise erforderlich, die Behandlung mit Mitotan vorübergehend zu unterbrechen.
- Im Falle einer geringen Toxizität sollte die Dosis reduziert werden, bis die maximal tolerierte Dosierung erreicht ist.
- Regelmäßige Überwachung von:
 - Mitotan-Plasmaspiegel,
 - Leberfunktion,
 - Blutbild,
 - freiem Cortisol,
 - ACTH.

Lysosafe®-Service

Der Lysosafe®-Service ist ein EU-weiter, kostenfreier Service zur regelmässigen Bestimmung der Mitotan-Plasmakonzentration, um den behandelnden Arzt bei der Therapie mit Lysodren® zu unterstützen.

Umfang des Lysosafe®-Service

- Start-Mappe mit allen wichtigen Informationen rund um den Lysosafe®-Service.
- Verpackungsmaterial und Versandunterlagen.
- Transport der Proben zu einem zentralen, spezialisierten Labor.
- Analyse der Proben mittels validierter Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).
- Kommunikation der Ergebnisse der Mitotan-Plasmaspiegel-Bestimmung.

Anmeldung und Informationen

info-de@hra-pharma.com

Häufigkeit von Nebenwirkungen³

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Plasmacholesterinwerte, erhöhte Plasmatriglyceridwerte		Harnsäure im Blut erniedrigt, Androstendion im Blut erniedrigt (bei Frauen), Testosteron im Blut erniedrigt (bei Frauen), Sexualhormonbindendes Globulin erhöht, Freies Testosteron im Blut erniedrigt (bei Männern)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, verlängerte Blutungszeit	Anämie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Ataxie, Parästhesie, Vertigo, Schläfrigkeit	Mentale Beeinträchtigung, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Gleichgewichtsstörungen
Augenerkrankungen			Makulopathie, Netzhauttoxizität, Diplopie, Linsentrübung, Sehstörungen, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mukositis, Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit, Oberbauchschmerzen		Speichelhypersekretion, Geschmacksstörung, Dyspepsie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämorrhagische Zystitis, Hämaturie, Proteinurie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge		
Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myasthenie		
Endokrine Erkrankungen	Nebenniereninsuffizienz		Eingeschränkte Schilddrüsenfunktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie		Hypourikämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Opportunistische Mykosen
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie		Hyperpyrexie, allgemeine Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Autoimmunhepatitis	Leberschädigung, (hepatozellulär/cholestatisch/gemischt)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie		Makrozysten in den Eierstöcken
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrung		

Tab. 2 Häufigkeit von Nebenwirkungen

Handhabung³

- Handhabung nur durch Patienten oder Pflegepersonen.
- Pflegepersonen müssen Einmalhandschuhe tragen.
- Keine Handhabung durch schwangere Frauen.

Frauen im gebärfähigen Alter³

- Während der Behandlung mit Mitotan und nach dem Absetzen der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden, solange Mitotanspiegel im Plasma nachweisbar sind.

Gegenanzeigen³

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit.
- Gleichzeitige Anwendung von Spironolacton.

Glucocorticoid-Ersatztherapie/Notfallausweis

- Eine Behandlung mit Lysodren® führt in den meisten Fällen zu einem Mangel an Cortisol.
- Diese Patienten müssen daher eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erhalten und einen entsprechenden Notfallausweis mit sich führen.
- Infolge des durch Lysodren® gesteigerten Cortisol-Metabolismus und dem Anstieg von CBG ist eine hochdosierte (typischerweise 50 mg Hydrocortison) Ersatztherapie notwendig.^{1,4}
- Dieser Umstand ist in einem speziellen Notfallausweis von HRA Pharma für Lysodren®-Patienten berücksichtigt.

Abb. 4 Spezieller Notfallausweis für Lysodren®-Patienten (Beispiel)

NOTFALL-AUSWEIS
Steroid-Ersatztherapie bei
Nebenniereninsuffizienz

Name _____

Vorname _____

Geburtsdatum _____

Adresse _____

Telefon _____

Lysodren®-Steckbrief

- **Einziges zugelassenes Medikament zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen NNR-Ca.**
- **Wirksam auf verschiedenen Ebenen.**
- **Individuelle Dosisanpassung auf Basis des Mitotan-Plasmaspiegels und klinischer Verträglichkeit.**
- **Ziel-Therapiefenster von 14-20 mg/l.**

Literatur

- 1 Fassnacht et al. Clinical Practice Guideline. Management of adrenocortical carcinoma in adults. Eur J Endocrinol 2018 Oct 1;179(4):G1-G46.
- 2 Fassnacht et al. Update in Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(12):4551-4564.
- 3 Lysodren® 500 mg Tabletten aktuelle Fachinformation.
- 4 Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. Curr Opin Investig Drugs 2005;6(4):386-394.
- 5 Sbiera S et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells Endocrinology 2015; 156: 3895-3908.
- 6 Daniel E, Newell-Price J. Steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2015;172:R263-R280.
- 7 Fassnacht M et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2189-2197.
- 8 Kerkhofs TM et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrin Metab 2013;98(12):4759-4767.



Bitte scannen für aktuelle Lysodren®
Fachinformation (Deutschland).

Schweiz

Lysodren® 500 mg; Zusammensetzung Wirkstoff: Mitotan. Hilfsstoffe: Excipients *pro compresso*. **Indikationen:** Symptomatische Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren, metastasierenden oder rezidivierenden) Nebennierenrindenzinns. Die Wirkung von Lysodren bei nicht-funktionellem Nebennierenrindenzinns ist nicht belegt. **Dosierung:** Die Behandlung muss von einem entsprechend erfahrenen Spezialisten eingeleitet und weiter durchgeführt werden. Bei Erwachsenen sollte die Behandlung mit 2-3 g Mitotan pro Tag begonnen und schrittweise erhöht werden, bis der Mitotanspiegel im Plasma das Therapiefenster von 14-20 mg/l erreicht. Die gesamte Tagesdosis kann entsprechend dem Bedarf des Patienten in zwei oder drei Dosen aufgeteilt werden. Die Tabletten sollten zu Mahlzeiten, die fettreiche Lebensmittel enthalten, mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Tabletten zu verwenden, die Zeichen von Beschädigungen aufweisen, und Pflegepersonen sollten angewiesen werden, bei der Handhabung der Tabletten Einmalhandschuhe zu tragen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillzeit. Gleichzeitige Anwendung von Spironolacton. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Grosse metastatische Tumormassen müssen vor dem Beginn der Behandlung mit Mitotan soweit wie möglich chirurgisch entfernt werden, um das Risiko eines Tumorinfarkts oder einer Tumorblutung zu minimieren. Eine Steroidzufuhr kann bei Patienten mit einem nicht funktionellen oder funktionellen Tumor erforderlich sein. Bestimmungen des freien Kortisol und Kortikotropins für die optimale Dosierung der Steroid-Substitution sind erforderlich. Mitotan sollte unmittelbar nach einem Schock, einem schweren Trauma oder einer Infektion vorübergehend absetzen. Unter solchen Umständen exogene Steroide anwenden. Patienten darauf hinweisen, dass sie im Falle einer Verletzung, Infektion oder anderen gleichzeitigen Erkrankung sofort Kontakt zu ihrem Arzt aufnehmen müssen. Patienten sollten eine Patientenkarte bei sich führen. Der Mitotanspiegel im Plasma muss überwacht werden, um die Mitotandosis anzupassen, insbesondere, wenn hohe Anfangsdosen für erforderlich gehalten werden. Eine Anpassung der Dosis ist möglicherweise erforderlich, um den korrekten therapeutischen Spiegel im Fenster zwischen 14 und 20 mg/l zu erhalten und bestimmte Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Leberfunktionstests sollten regelmässig überwacht werden. Die langfristige, kontinuierliche Anwendung hoher Dosen von Mitotan kann zu reversiblen Hirnschäden und Funktionsbeeinträchtigungen führen. Blutungszeit kann verlängert werden. Bei einer Behandlung mit Mitotan können alle Blutzellen betroffen sein. Leukopenie (einschliesslich Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie wurden während einer Behandlung mit Mitotan häufig berichtet. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin und Antikoagulantien des Cumarin-Typs, sowie mit durch Cytochrom P450 und insbesondere Cytochrom 3A4 verstoffwechselte Substanzen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei prämenopausalen Frauen wurde eine höhere Inzidenz von Makrozysten in den Eierstöcken beobachtet und Einzelfälle von komplizierten Zysten gemeldet. Bei Kindern und Jugendlichen kann während der Behandlung mit Mitotan eine neuro-psychologische Retardierung beobachtet werden. **Interaktionen:** Spironolacton, Warfarin und Antikoagulantien des Cumarin-Typs, durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Substanzen. Für Mitotan wurde eine induktive Wirkung auf Cytochrom 3A4 beobachtet. Vorsicht mit Arzneimittel, die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben. Mitotan erhöht den Plasmaspiegel von Hormonbindungsproteinen. **Schwangerschaft, Stillzeit:** Lysodren darf bei schwangeren Frauen nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und der klinische Nutzen deutlich jegliches potentielle Risiko für den Fetus überwiegt. Stillen ist kontraindiziert. **Unerwünschte Wirkungen:** *Sehr häufig:* Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Plasmacholesterinwerte, erhöhte Plasmatriglyceridwerte, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit, Ataxie, Parästhesie, Vertigo, Schläfrigkeit, Mukositis, Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Hautausschläge, Myasthenie, Nebenniereninsuffizienz, Anorexie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Asthenie, Gynäkomastie, Verwirrung. *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Mentale Beeinträchtigung, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Autoimmunhepatitis. **Hinweise für die Handhabung:** Die Handhabung dieses Arzneimittels darf nicht durch andere Personen als den Patienten und seine Pflegepersonen und insbesondere nicht durch schwangere Frauen erfolgen. Pflegepersonen müssen bei der Handhabung der Tabletten Einmalhandschuhe verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den Vorschriften für Zytostatika zu entsorgen. **Zulassungsnummer:** 57346 (Swissmedic). **A. Zulassungsinhaber:** HRA-Pharma Switzerland Sàrl, 1260 Nyon. **Stand der Information:** September 2020. Ausführliche Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.

Lysodren® 500 mg; Composition: *Principe actif:* Mitotane. *Excipients:* Excipients *pro compresso*. **Indications:** Traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant). L'efficacité de Lysodren sur le carcinome corticosurrénalien non fonctionnel n'est pas établie. **Posologie:** Le traitement doit être instauré et suivi par un spécialiste expérimenté. Chez l'adulte la dose initiale est de 2 à 3 g de mitotane par jour, et doit être augmentée progressivement jusqu'à ce que la concentration plasmatique de mitotane atteigne l'index thérapeutique de 14 à 20 mg/l. La dose journalière totale peut être répartie en deux ou trois prises en fonction des besoins du patient. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau au cours de repas riches en graisses. On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de comprimés abimés. Le personnel soignant doit être prévenu de porter des gants jetables pour manipuler les comprimés. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Allaitement. Utilisation concomitante avec la spironolactone. **Mises en garde et précautions:** La résection chirurgicale du tissu tumoral et des grandes lésions métastatiques doit être la plus large possible avant d'instaurer le traitement par mitotane afin de limiter le risque d'infarctus tumoral ou d'hémorragie tumorale causé par l'effet cytotoxique rapide du mitotane. Un traitement substitutif en glucocorticoides peut s'avérer nécessaire chez les patients avec une tumeur fonctionnelle ou non fonctionnelle. Il est nécessaire de mesurer le cortisol libre et la corticotrophine pour un ajustement optimal des doses substitutives de stéroïdes. Le mitotane doit être temporairement interrompu après un état de choc, un traumatisme ou au cours d'une infection grave. Il faut expliquer au patient qu'il doit contacter immédiatement son médecin en cas de traumatisme, d'infection, ou de toute autre maladie intercurrente. Les patients doivent porter sur eux la Carte Patient. Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du mitotane, en particulier dans les cas où l'administration de doses initiales élevées est considérée comme nécessaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose pour atteindre l'index thérapeutique situé entre 14 et 20 mg/l et éviter des effets indésirables spécifiques. La surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane est particulièrement recommandée. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés périodiquement. L'administration prolongée et continue de fortes doses de mitotane peut conduire à des lésions cérébrales réversibles avec atteinte fonctionnelle. Un allongement du temps de saignement chez des patients traités par le mitotane est possible. Toutes les lignées sanguines peuvent être affectées par un traitement par mitotane. Des leucopénies (y compris des neutropénies), des anémies et des thrombocytopénies ont fréquemment été rapportées pendant un traitement par mitotane. Un suivi rapproché des patients est nécessaire lors d'un traitement concomitant avec des anticoagulants de type warfarine et coumarine ou avec des substances métabolisées par le cytochrome P450 et particulièrement par le cytochrome 3A4. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement par le mitotane. Une incidence plus élevée de macrokystes ovariens a été observée chez les femmes prémenopausées. **Interactions:** spironolactone, warfarine et anticoagulants de type coumarine, substances métabolisées via le cytochrome P450. Le mitotane a un effet inductif sur le cytochrome 3A4. Prudence avec les produits ayant un effet dépresseur central. Le mitotane augmente la concentration plasmatique des protéines de liaison des hormones. **Grossesse/Allaitement:** Lysodren ne doit être administré chez une femme enceinte que s'il est réellement nécessaire et que le bénéfice attendu dépasse les risques potentiels chez le fœtus. L'allaitement est contre-indiqué. **Effets indésirables:** Très fréquent: Augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides plasmatiques, Leucopénie, Allongement du temps de saignement, Ataxie, Parésie, Vertiges, Somnolence, Inflammation muqueuse, Vomissements, Diarrhée, Nausée, Inconfort épigastrique, Éruption cutanée, Myasthénie, Insuffisance surrénale, Anorexie, Hypercholestérolémie, Hypertriglycéridémie, Asthénie, Gynécomastie, Confusion, Fréquent: Anémie, Thrombopénie, Altération mentale, Polyneuropathie, Troubles de la motricité, Sensations vertigineuses, Céphalées, Hépatite auto-immune. **Remarques concernant la manipulation:** Ce médicament ne doit être manipulé que par le/la patient(e) et le personnel soignant, et en aucun cas par une femme enceinte. Le personnel soignant doit porter des gants jetables pour manipuler les comprimés. Le médicament non utilisé et le matériel jetable doivent être éliminés conformément aux directives relatives aux cytostatiques. **Numéro d'autorisation:** 57346 (Swissmedic). **A. Titulaire de l'autorisation:** HRA-Pharma Switzerland Sàrl, 1260 Nyon. **Mise à jour de l'information:** September 2020. Pour de plus amples informations, veuillez consulter le site de Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch).

Deutschland

Lysodren® 500 mg Tabletten Zusammensetzung: Wirkstoff: Mitotan 500 mg. **Sonstige Bestandteile:** Maisstärke, mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogol 3350, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Lysodren ist ein antitumorales Medikament zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren, metastasierenden oder rezidivierenden) Nebennierenrindenzinoms. Die Wirkung von Lysodren bei nicht-funktionellem Nebennierenrindenzinoms ist nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Gleichzeitige Anwendung von Spironolacton. Anwendung während der Stillzeit. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Besondere Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung eine Verletzung (Schock, schweres Trauma), eine Infektion oder eine Erkrankung auftritt und bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenproblemen. Vorsicht bei Kombination mit durch Cytochrom P450 (insbesondere Cytochrom 3A4) verstoffwechselten Substanzen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin oder anderen Antikoagulanzen (möglicherweise muss die Dosis angepasst werden), bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika, Rifabutin oder Rifampicin, Griseofulvin und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Vorsicht ist geboten für prämenopausale Patientinnen, die gynäkologische Probleme wie Blutungen und/oder Beckenschmerzen haben. Die Handhabung des Arzneimittels darf nur durch den Patienten und seine Pflegepersonen erfolgen (nicht durch schwangere Frauen). Eine Steroid-Substitution kann für die Dauer der Behandlung mit Lysodren vom Arzt vorgesehen werden. Patienten sollten eine Patientenkarte mit sich führen (siehe Packungsbeilage). Der Mitotanspiegel im Plasma muss überwacht werden. Die Leberfunktion sollte regelmäßig überwacht werden. **Schwangerschaft:** Lysodren kann den Fetus schädigen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Plasmacholesterinwerte, erhöhte Plasmatriglyceridwerte, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit, Ataxie, Parästhesie, Vertigo, Schläfrigkeit, Mukositis, Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Hautausschläge, Myasthenie, Nebenniereninsuffizienz, Anorexie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Asthenie, Gynäkomastie, Verwirrung. *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, mentale Beeinträchtigung, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Autoimmunhepatitis. *Häufigkeit nicht bekannt:* verringerte Harnsäurewerte im Blut, Gleichgewichtsstörungen, Makulopathie, Netzhauttoxizität, Diplopie, Linsenrübung, Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Speichelhypersekretion, Geschmackstörung, Dyspepsie, hämorrhagische Zystitis, Hämaturie, Proteinurie, eingeschränkte Schilddrüsenfunktion, Hypourikämie, opportunistische Mykosen, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, Hyperpyrexie, allgemeine Schmerzen, Leberschädigung (hepatozellulär/cholestatisch/gemischt). Es wurde eine erhöhte Konzentration von sexualhormonbindendem Globulin im Blut beobachtet. Bei Frauen wurden nicht bösartige Makrozysten an den Eierstöcken und geringere Konzentrationen von Androstendion und Testosteron festgestellt. Bei Männern wurde eine geringere Konzentration von freiem Testosteron im Blut beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen wurden Schilddrüsenprobleme, neuro-psychologische und Wachstumsretardierung und ein Fall von Enzephalopathie beobachtet. **Hinweise zur Handhabung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:** Zytotoxisch. Im Originalbehältnis aufbewahren. Handhabung nur durch Patienten oder Pflegenden mit Handschuhen. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Abfallmaterialien entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel entsorgen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** HRA Pharma Rare Diseases – 200 avenue de Paris – 92320 Chatillon – Frankreich. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** September 2019.

Österreich

Lysodren 500 mg Tabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 500 mg Mitotan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogol 3350, hochdisperses Siliciumdioxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** weitere Antineoplastika, **ATC-Code:** L01XX23. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren, metastasierenden oder rezidivierenden) Nebennierenrindenzinoms (NRR-Ca). Die Wirkung von Lysodren bei nicht-funktionellem Nebennierenrindenzinoms ist nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillzeit. Gleichzeitige Anwendung von Spironolacton. **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie zu etwaigen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** HRA Pharma Rare Diseases – 200 avenue de Paris – 92320 Chatillon – Frankreich. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** September 2019. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

HRA Pharma
Rare Diseases

DEVOTED TO THE RARE