

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lysodren 500 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 500 mg Mitotan. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette. Weiße, bikonvexe, runde eingekerbte Tabletten. Sie sind auf der einen Seite mittig eingekerbt und auf der anderen Seite ist »BL« über »L1« eingeprägt.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren, metastasierenden oder rezidivierenden) Nebennierenrindenzonadenkarzinoms (NNR-Ca).

Die Wirkung von Lysodren bei nicht-funktionellem Nebennierenrindenzonadenkarzinom ist nicht belegt.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

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

**Dosierung**

Bei Erwachsenen sollte die Behandlung mit 2–3 g Mitotan pro Tag begonnen und schrittweise erhöht werden (z. B. in Abständen von zwei Wochen), bis der Mitotanspiegel im Plasma das Therapiefenster von 14–20 mg/l erreicht.

Wenn es bei hoch symptomatischen Patienten dringend geboten ist, die Cushing-Symptome zu kontrollieren, könnten eine höhere Anfangsdosis zwischen 4–6 g pro Tag und eine schnellere Erhöhung der Tagesdosis erforderlich sein (z. B. jede Woche). Eine Anfangsdosis über 6 g/Tag wird im Allgemeinen nicht empfohlen.

**Dosisanpassungen, Überwachung und Absetzen**

Die Dosisanpassung zielt darauf ab, ein Therapiefenster zu erhalten (Mitotanspiegel im Plasma 14–20 mg/l), durch welches die optimale Nutzung von Lysodren mit annehmbarer Sicherheit gewährleistet ist. Eine neurologische Toxizität ist allerdings mit Spiegelwerten von über 20 mg/l in Verbindung gebracht worden, deshalb sollte dieser Grenzwert nicht erreicht werden. Einige Daten weisen darauf hin, dass ein Mitotanspiegel im Plasma über 14 mg/l zu einer verbesserten Wirksamkeit führen könnte (siehe Abschnitt 5.1). Ein Mitotanspiegel im Plasma über 20 mg/l kann mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein und bietet hinsichtlich der Wirksamkeit keine weiteren Vorteile mehr. Der Mitotanspiegel im Plasma sollte daher überwacht werden, um die Lysodrendosis anzupassen und das Erreichen toxischer Spiegel zu vermeiden. Für zusätzliche Informationen zu den Mitotanspiegel-Bestimmungen wenden Sie sich bitte an den Inhaber der Zulassung oder seinen Vertreter vor Ort (siehe Abschnitt 7).

Die Dosierung sollte auf der Grundlage der Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma und der klinischen Verträglichkeit individuell angepasst werden, bis der Mitotanspiegel im Plasma das Therapiefenster von 14–20 mg/l erreicht. Die Zielkonzentration im Plasma wird gewöhnlich innerhalb von 3 bis 5 Monaten erreicht.

Die Mitotanspiegel im Plasma sollten nach jeder Dosisanpassung und in häufigen Intervallen (z. B. alle zwei Wochen) bewertet werden, bis die optimale Erhaltungsdosis erreicht wurde. Die Überwachung sollte häufiger erfolgen (z. B. jede Woche), wenn eine höhere Anfangsdosis verwendet wurde. Es sollte berücksichtigt werden, dass Dosisanpassungen keine sofortigen Veränderungen des Mitotanspiegels im Plasma hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem muss aufgrund der Gewebeansammlung eine regelmäßige Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma durchgeführt werden (z. B. monatlich), sobald die Erhaltungsdosis erreicht worden ist.

Eine regelmäßige Überwachung (z. B. alle zwei Monate) des Mitotanspiegels im Plasma ist auch nach einer Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn der Mitotanspiegel im Plasma zwischen 14–20 mg/l liegt. Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit können signifikante Serumkonzentrationen noch Wochen nach Beendigung der Therapie auftreten.

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 Dosis erreicht ist.

Die Behandlung mit Lysodren sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist. Wenn nach drei Monaten bei einer optimalen Dosis kein klinischer Nutzen zu beobachten ist, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.

**Besondere Populationen****Pädiatrische Patienten**

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Die pädiatrische Dosierung von Mitotan wurde noch nicht ausreichend bestimmt, es scheint jedoch, dass sie der von erwachsenen Patienten nach Korrektur für die Körperoberfläche entspricht.

Die Behandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen mit 1,5–3,5 g/m<sup>2</sup>/Tag begonnen werden und mit dem Ziel, 4 g/m<sup>2</sup>/Tag zu erreichen, angepasst werden. Der Mitotanspiegel im Plasma muss wie bei Erwachsenen überwacht werden. Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn der Plasmaspiegel 10 mg/l erreicht, da ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels beobachtet werden kann. Die Dosis kann nach zwei oder drei Monaten entsprechend dem Mitotanspiegel im Plasma oder im Fall einer schwerwiegenden Toxizität verringert werden.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mitotan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, daher sind die Daten nicht ausreichend, um für diese Gruppe Dosierungsempfehlungen zu geben.

Da Mitotan hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass sich der Mitotanspiegel im Plasma erhöht, wenn die Leberfunktion beeinträchtigt ist. Mitotan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig eingeschränkten Leberfunktion muss mit Vorsicht vorgegangen und die Leberfunktion muss überwacht werden. Die Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma wird bei diesen Patienten besonders empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mitotan bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, daher sind die Daten nicht ausreichend, um für diese Gruppe Dosierungsempfehlungen zu geben. Mitotan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion, und in Fällen einer leichten bis mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion sollte mit Vorsicht vorgegangen werden. Die Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma wird bei diesen Patienten besonders empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)**

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mitotan bei älteren Patienten, daher sind die Daten nicht ausreichend, um für diese Gruppe Dosierungsempfehlungen zu geben. Es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden und eine häufige Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma wird bei diesen Patienten besonders empfohlen.

**Art der Anwendung**

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 (siehe Abschnitt 4.5). 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.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.  
Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).  
Gleichzeitige Anwendung von Spironolacton (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Vor Beginn der Behandlung:** 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 aufgrund der schnellen zytotoxischen Wirkung von Mitotan zu minimieren.

**Risiko einer Nebenniereninsuffizienz:** Alle Patienten mit einem nicht-funktionellen Tumor und 75 % der Patienten mit einem funktionellen Tumor weisen Anzeichen einer

Nebenniereninsuffizienz auf. Daher kann eine Steroidzufuhr bei diesen Patienten erforderlich sein. Da Mitotan den Plasmaspiegel Steroid-bindender Proteine erhöht, sind Bestimmungen des freien Kortisols und Kortikotropins (ACTH) für die optimale Dosierung der Steroid-Substitution erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

**Schock, schweres Trauma oder Infektion:** Mitotan sollte unmittelbar nach einem Schock, einem schweren Trauma oder einer Infektion vorübergehend abgesetzt werden, da die Hauptwirkung eine Nebennierensuppression ist. Unter solchen Umständen sollten exogene Steroide angewendet werden, da die supprimierte Nebenniere möglicherweise nicht sofort damit beginnt, Steroide auszuschcheiden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer akuten Nebennierenrindensuffizienz sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie im Falle einer Verletzung, Infektion oder anderen gleichzeitigen Erkrankung sofort Kontakt zu ihrem Arzt aufnehmen müssen. Die Patienten sollten die der Packungsbeilage beiliegende Lysodren-Patientenkarte bei sich führen, auf der darauf hingewiesen wird, dass bei ihnen die Gefahr einer Nebenniereninsuffizienz besteht und dass im Notfall die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden müssen.

**Überwachung des Plasmaspiegels:** 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 14–20 mg/l zu erhalten und bestimmte Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Für zusätzliche Informationen zu den Mitotanspiegel-Bestimmungen wenden Sie sich bitte an den Inhaber der Zulassung oder seinen Vertreter vor Ort (siehe Abschnitt 7).

**Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion:** Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Mitotan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion zu unterstützen. Bei Patienten mit einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion muss mit Vorsicht vorgegangen werden und die Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma wird besonders empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit Mitotan behandelt wurden, konnte Hepatotoxizität festgestellt werden. Fälle von Leberschädigungen (hepatozellulär, cholestatisch und gemischt) und autoimmune Hepatitis konnten beobachtet werden. Die Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Bilirubin Spiegel) sollte regelmäßig überwacht werden, besonders während der ersten Monate der Behandlung oder wenn eine Erhöhung der Dosis notwendig ist.

**Mitotanakkumulation im Gewebe:** Fettgewebe kann Mitotan speichern, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und der möglichen Akkumulation von Mitotan führt. Infolgedessen können die Mitotanspiegel trotz einer konstanten Dosis ansteigen.

Deshalb ist eine Überwachung der Mitotanspiegel im Plasma (z. B. alle zwei Monate) auch nach einer Unterbrechung der Behandlung erforderlich, da es zu einer verlängerten Freisetzung von Mitotan kommen kann. Bei der Behandlung übergewichtiger Patienten sollte mit Vorsicht vorgegangen werden und eine häufige Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma wird dringend empfohlen.

**Erkrankungen des Zentralnervensystems:** Die langfristige, kontinuierliche Anwendung hoher Dosen von Mitotan kann zu reversiblen Hirnschäden und Funktionsbeeinträchtigungen führen. Verhaltens- und neurologische Beurteilungen sollten in regelmäßigen Abständen vorgenommen werden, insbesondere dann, wenn der Mitotanspiegel im Plasma 20 mg/l übersteigt (siehe Abschnitt 4.8).

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Bei einer Behandlung mit Mitotan können alle Blutzellen betroffen sein. Leukopenie (einschließlich Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie wurden während einer Behandlung mit Mitotan häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen sollte während der Behandlung mit Mitotan überwacht werden.

**Blutungszeit:** Bei Patienten, die mit Mitotan behandelt wurden, wurde über eine verlängerte Blutungszeit berichtet; dies muss berücksichtigt werden, wenn ein chirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen wird (siehe Abschnitt 4.8).

**Warfarin und Antikoagulantien des Cumarin-Typs:** Wenn Mitotan bei Patienten angewendet wird, die Antikoagulantien des Cumarin-Typs einnehmen, müssen die Patienten sehr genau im Hinblick auf eine Änderung des Antikoagulantien-Bedarfs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Substanzen und insbesondere Cytochrom 3A4:** Mitotan ist ein Leberenzym-Induktor und sollte bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die durch den Leberstoffwechsel beeinflusst werden, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Frauen im gebärfähigen Alter:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Mitotan eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

**Prämenopausale Frauen:** In dieser Population wurde eine höhere Inzidenz von Makrozysten in den Eierstöcken beobachtet. Es wurden Einzelfälle von komplizierten Zysten gemeldet (Adnextorsion und Zystenruptur mit Blutung). Nach dem Absetzen von Mitotan wurde eine Besserung beobachtet. Frauen sollte dringend angeraten werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn bei ihnen gynäkologische Symptome wie z. B. Blutungen und/oder Beckenschmerzen auftreten.

**Pädiatrische Patienten:** Bei Kindern und Jugendlichen kann während der Behandlung mit Mitotan eine neuro-psychologische Retardierung beobachtet werden. In

derartigen Fällen muss die Schilddrüsenfunktion überprüft werden, um eine mögliche, mit der Mitotan-Behandlung in Zusammenhang stehende Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion zu erkennen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Spironolacton:** Mitotan darf nicht in Kombination mit Spironolacton angewendet werden, da dieser Wirkstoff die Wirkung von Mitotan blockieren kann (siehe Abschnitt 4.3).

**Warfarin und Antikoagulantien des Cumarin-Typs:** Es ist berichtet worden, dass Mitotan den Metabolismus von Warfarin über den Mechanismus der mikrosomalen Leberenzym-Induktion beschleunigt, was zu einem erhöhten Dosisbedarf von Warfarin führt. Daher müssen die Patienten sehr genau im Hinblick auf eine Änderung des Antikoagulantien-Bedarfs überwacht werden, wenn Mitotan bei Patienten angewendet wird, die Antikoagulantien des Cumarin-Typs einnehmen.

**Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Substanzen:** Eine induktive Wirkung von Mitotan auf Cytochrom P450 Enzyme ist beobachtet worden. Daher können sich die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, ändern. Da keine Informationen über die betroffenen speziellen P450 Isoenzyme vorliegen, sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Wirkstoffe, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, gleichzeitig verordnet werden, wie zum Beispiel Antikonvulsiva, Rifabutin, Rifampicin, Griseofulvin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Insbesondere ist für Mitotan eine induktive Wirkung auf Cytochrom 3A4 beobachtet worden. Daher können sich die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über Cytochrom 3A4 verstoffwechselt werden, ändern. Es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Wirkstoffe, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, gleichzeitig verordnet werden, wie zum Beispiel Sunitinib, Etoposid und Midazolam.

**Auf das Zentralnervensystem wirkende Arzneimittel:** Bei hohen Konzentrationen kann Mitotan Nebenwirkungen im Zentralnervensystem auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl keine speziellen Informationen über pharmakodynamische Wechselwirkungen im Zentralnervensystem zur Verfügung stehen, sollte dies berücksichtigt werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel verordnet werden, die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben.

**Fettreiche Nahrungsmittel:** Daten für verschiedene Mitotan-Formulierungen lassen darauf schließen, dass durch die Einnahme mit fettreichen Nahrungsmitteln die Resorption von Mitotan erhöht wird.

**Hormonbindungsprotein:** Es ist bekannt, dass Mitotan den Plasmaspiegel von Hormonbindungsproteinen erhöht (z. B. Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Kortikosteroid-bindendes Globulin (CBG)). Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Hormon-Assays berücksichtigt werden und kann zu Gynäkomastie führen.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen auf Anomalitäten an den Nebennieren des Fetus nach Mitotan-Exposition schließen. Reproduktionsstudien mit Tieren sind mit Mitotan nicht durchgeführt worden. Tierexperimentelle Studien mit ähnlichen Substanzen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Lysodren darf bei schwangeren Frauen nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und der klinische Nutzen deutlich jegliches potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Mitotan und nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, solange Mitotanspiegel im Plasma nachweisbar sind. Die verzögerte Elimination von Mitotan aus dem Körper nach dem Abset-

zen von Lysodren muss berücksichtigt werden.

Stillzeit

Aufgrund der lipophilen Beschaffenheit von Mitotan ist es wahrscheinlich, dass das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Während der Einnahme von Mitotan (siehe Abschnitt 4.3) und nach dem Absetzen der Behandlung ist Stillen kontraindiziert, solange Mitotanspiegel im Plasma nachweisbar sind.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lysodren hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ambulant behandelte Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen dürfen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Daten zur Sicherheit basieren auf Literatur (hauptsächlich retrospektive Studien). Mehr als 80 % der mit Mitotan behandelten Patienten wiesen mindestens eine Art der Nebenwirkungen auf. Die nachstehend aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse geordnet. Die Gruppierungen nach Häufigkeit sind gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Gruppierung nach Häufigkeit werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt (siehe Tabelle 1).

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Am häufigsten werden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gemeldet (10 bis

**Tabelle 1.** Häufigkeit von Nebenwirkungen ermittelt aus Daten aus der Literatur

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Opportunistische Mykosen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Leukopenie, verlängerte Blutungszeit	Anämie, Thrombozytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Nebenniereninsuffizienz		Eingeschränkte Schilddrüsenfunktion Hypogonadismus (bei Männern)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anorexie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie		Hypourikämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Verwirrung		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Ataxie, Parästhesie, Vertigo, Schläfrigkeit	Mentale Beeinträchtigung, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Gleichgewichtsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>			Makulopathie, Netzhauttoxizität, Diplopie, Linsentrübung, Sehstörungen, verschwommenes Sehen
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Mukositis, Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit, Oberbauchschmerzen		Speichelhypersekretion, Geschmacksstörung, Dyspepsie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Autoimmunhepatitis	Leberschädigung, (hepatozellulär/cholestatisch/gemischt)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Hautausschläge		Pruritus (Juckreiz)
<i>Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Myasthenie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Hämorrhagische Zystitis, Hämaturie, Proteinurie

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie		Makrozysten in den Eierstöcken
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie		Hyperpyrexie, allgemeine Schmerzen
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)

100 % der Patienten); diese Erkrankungen sind reversibel, wenn die Dosis reduziert wird. Einige dieser Wirkungen (Anorexie) können Anzeichen für den Beginn einer Schädigung des Zentralnervensystems sein. Nebenwirkungen, von denen das Nervensystem betroffen ist, treten bei ca. 40 % der Patienten auf. In der Literatur ist über andere Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem berichtet worden, wie zum Beispiel Gedächtnislücken, Aggressivität, zentrales vestibuläres Syndrom, Dysarthrie oder Parkinson-Syndrom. Schwerwiegende Nebenwirkungen scheinen mit der kumulativen Aufnahme von Mitotan in Verbindung zu stehen und treten meist auf, wenn der Mitotanspiegel im Plasma 20 mg/l oder mehr beträgt. Bei hohen Dosen und nach einer längeren Anwendung kann es zu einer Beeinträchtigung der Gehirnfunktion kommen. Die Nebenwirkungen auf das Nervensystem scheinen reversibel zu sein, wenn die Mitotanbehandlung abgesetzt wird und es zu einer Verringerung des Plasmaspiegels kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschläge, die bei 5 bis 25 % der Patienten gemeldet wurden, scheinen nicht dosisbezogen zu sein.

Über Leukopenie wurde bei 8 bis 12 % der Patienten berichtet. Eine verlängerte Blutungszeit scheint häufig aufzutreten (90 %): Obwohl der genaue Mechanismus dieser Wirkung nicht bekannt und sein Zusammenhang mit Mitotan oder der zugrundeliegenden Krankheit nicht gesichert ist, sollte dies berücksichtigt werden, wenn ein chirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen wird.

Die Aktivität der Leberenzyme ( $\gamma$ -GT, Aminotransferase, alkalische Phosphatase) ist häufig erhöht. Bei 7 % der Patienten kam es zu einer Autoimmunhepatitis, wobei keine weiteren Informationen über den Mechanismus vorliegen. Die Leberenzyme normalisieren sich, wenn die Mitotandosis verringert wird. Es wurde ein Fall einer cholestatischen Hepatitis berichtet. Daher kann die Möglichkeit einer Mitotan-induzierten Leberschädigung nicht ausgeschlossen werden.

Hypogonadismus: Hypogonadismus bei Männern (mit Symptomen wie Wachstum der Brustdrüse (Gynäkomastie), verminderter Sexualtrieb (Libidoverlust), eingeschränktem Erektionsvermögen (erektiler

Dysfunktion), Fruchtbarkeitsstörungen) wurde in der Literatur beschrieben.

#### Prämenopausale Frauen

Es wurden nicht bösartige Makrozysten in den Eierstöcken (mit Symptomen wie Beckenschmerzen, Blutungen) beschrieben.

#### Kinder und Jugendliche

Während der Behandlung mit Mitotan kann eine neuro-psychologische Retardierung beobachtet werden. In derartigen Fällen muss die Schilddrüsenfunktion überprüft werden, um eine mögliche Schilddrüsenerkrankung in Verbindung mit der Mitotan-Behandlung zu erkennen. Auch eine Schilddrüsenunterfunktion und Wachstumsverzögerung können beobachtet werden. Ein Fall von Enzephalopathie wurde bei einem pädiatrischen Patienten fünf Monate nach Beginn der Behandlung beobachtet, dieser Fall wurde als mit einem erhöhten Mitotan-Plasmaspiegel von 34,5 mg/l zusammenhängend angesehen. Nach sechs Monaten waren die Mitotan-Plasmaspiegel nicht nachweisbar und der Patient erholte sich klinisch.

Östrogenähnliche Wirkungen (wie Gynäkomastie bei männlichen Patienten und Brustentwicklung und/oder vaginale Blutungen bei weiblichen Patienten) wurden beobachtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Eine Mitotan-Überdosierung kann zu Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems führen, insbesondere dann, wenn die Mitotanspiegel im Plasma über 20 mg/l liegen. Es sind keine Gegenmittel bei einer Mitotan-Überdosis bekannt. Der Patient muss sehr genau überwacht werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Beeinträchtigung zwar reversibel ist, es jedoch in Anbetracht

der langen Halbwertszeit und der lipophilen Beschaffenheit von Mitotan Wochen dauern kann, bis der Normalzustand wiederhergestellt ist. Andere Nebenwirkungen sollten symptomatisch behandelt werden. Aufgrund seiner lipophilen Beschaffenheit ist Mitotan wahrscheinlich nicht dialysierbar.

Es wird empfohlen, die Häufigkeit der Überwachung des Mitotanspiegels im Plasma bei Patienten zu erhöhen (z. B. alle zwei Wochen), bei denen das Risiko einer Überdosierung besteht (z. B. bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Übergewichtigen Patienten oder Patienten, die vor Kurzem Gewicht verloren).

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: weitere Antineoplastika, ATC-Code: L01XX23

##### Wirkmechanismus

Mitotan ist eine Substanz, die zytotoxisch auf die Nebennieren wirkt, auch wenn sie offenbar auch eine Nebenniereninhibition ohne Zellzerstörung verursachen kann. Sein biochemischer Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Die zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass Mitotan den peripheren Stoffwechsel von Steroiden modifiziert und auch die Nebennierenrinde direkt unterdrückt. Durch die Anwendung von Mitotan wird der extrarenale Stoffwechsel des Kortisols beim Menschen verändert, was zu einer Reduzierung der messbaren 17-Hydroxy-Kortikosteroide führt, auch wenn der Plasmaspiegel der Kortikosteroide nicht sinkt. Mitotan erhöht offenbar die Bildung des 6- $\beta$ -Hydroxycholesterins.

##### Klinische Wirksamkeit

Mitotan wurde noch nicht in einem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm untersucht. Die verfügbaren klinischen Informationen stammen hauptsächlich aus veröffentlichten Daten von Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Nebennierenkarzinom. In Bezug auf die Gesamtüberlebensrate kommen vier Studien zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Mitotan die Überlebensrate nicht erhöht, wohingegen in fünf weiteren Studien festgestellt wird, dass es zu einem Anstieg der

Überlebensrate kommt. Unter den Letzteren stellten drei Studien einen solchen Anstieg nur bei Patienten fest, bei denen der Mitotanspiegel im Plasma über 14 mg/l lag.

Die Mitotanspiegel im Plasma und der mögliche Zusammenhang mit seiner Wirksamkeit wurden in der FIRM ACT-Studie untersucht, einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten, offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin plus Mitotan (EDP/M) mit derjenigen von Streptozotocin plus Mitotan (Sz/M) als Erstlinientherapie bei 304 Patienten. Die Analyse von Patienten, die mindestens einmal innerhalb von sechs Monaten Mitotanspiegel im Plasma  $\geq 14$  mg/l erreichten, gegenüber Patienten, deren Mitotanspiegel  $< 14$  mg/l waren, könnte darauf hinweisen, dass Patienten mit Mitotanspiegeln im Plasma  $\geq 14$  mg/l eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreichen könnten (62,9% gegenüber 33,5%;  $p < 0.0001$ ). Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Untersuchung der Mitotanzwirkungen nicht den primären Endpunkt der Studie darstellte.

Außerdem löst Mitotan eine Nebenniereninsuffizienz aus, die bei Patienten mit sekretierendem Nebennierenkarzinom zum Verschwinden des Cushing-Syndroms führt und eine Hormonsubstitutionstherapie erforderlich macht.

#### Kinder und Jugendliche

Die klinischen Informationen stammen zum größten Teil aus einer prospektiven Studie ( $n = 24$ ) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Monaten bis 16 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose (Median: 4 Jahre), die einen nicht resezierbaren Primärtumor aufwiesen oder bei denen ein Wiederauftreten des Tumors oder eine Metastasierung vorlag; die meisten der Kinder (75%) wiesen endokrine Symptome auf. Mitotan wurde allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie mit verschiedenen Wirkstoffen angewendet. Insgesamt betrug das erkrankungsfreie Intervall 7 Monate (2 bis 16 Monate). Bei 40% der Kinder kam es zu einem Wiederauftreten der Krankheit; die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 49%.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

In einer Studie, die mit 8 Patienten mit einem Nebennierenkarzinom durchgeführt wurde, die täglich mit 2 bis 3 g Mitotan behandelt wurden, war eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Mitotankonzentration im Plasma und der Mitotan-Gesamtdosis festzustellen. Die Zielkonzentration von Mitotan im Plasma (14 mg/l) wurde bei allen Patienten innerhalb von 3 bis 5 Monaten erreicht und die Mitotan-Gesamtdosis betrug zwischen 283 und 387 g (Median: 363 g). Der Schwellenwert von 20 mg/l wurde bei kumulativen Mengen von ca. 500 g Mitotan erreicht. In einer anderen Studie erhielten drei Patienten mit einem Nebennierenkarzinom Lysodren gemäß einem speziellen Protokoll, welches die schnelle Gabe einer hohen Dosis erlaubte, wenn das Arzneimittel gut toleriert wurde: 3 g (in Form von 3 Einnahmen) an Tag 1,

4,5 g an Tag 2, 6 g an Tag 3, 7,5 g an Tag 4 und 9 g an Tag 5. Diese Lysodren-Dosis wurde abhängig von den Nebenwirkungen und dem Mitotanspiegel im Plasma entweder beibehalten oder verringert. Es gab einen positiven linearen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis von Lysodren und dem Mitotanspiegel im Plasma. Bei zwei von drei Patienten wurde ein Plasmaspiegel von mehr als 14 mg/l innerhalb von 15 Tagen und bei einem von ihnen ein Spiegel von 20 mg/l innerhalb von ca. 30 Tagen erreicht. Außerdem stieg in beiden Studien bei einigen Patienten der Mitotanspiegel im Plasma weiterhin an, obwohl die tägliche Mitotandosis beibehalten oder verringert wurde.

#### Verteilung

Autopsiedaten von Patienten zeigen, dass Mitotan in den meisten Geweben des Körpers zu finden ist, wobei Fett der Hauptspeicherungsort ist.

#### Biotransformation

Stoffwechselstudien am Menschen haben die entsprechende Säure, 1,1-(o,p'-Dichlordiphenyl)-essigsäure (o,p'-DDA), als den wesentlichen zirkulierenden Metaboliten identifiziert, zusammen mit kleineren Mengen des 1,1-(o,p'-Dichlordiphenyl)-2,2-dichlorethen- (o,p'-DDE) Analogons von Mitotan. Es wurde kein unverändertes Mitotan in der Galle oder im Urin gefunden, wo o,p'-DDA vorherrschend ist, zusammen mit einigen seiner hydroxylierten Metaboliten. Angaben über die Induktion von Cytochrom P450 siehe Abschnitt 4.5.

#### Elimination

Nach intravenöser Anwendung wurden 25% der Dosis als Metabolite innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nach dem Absetzen der Mitotanbehandlung wird dieses langsam aus den Speichern im Fett freigesetzt, was zu terminalen Plasma-Halbwerten zwischen 18 und 159 Tagen führt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zur allgemeinen Toxizität von Mitotan sind nur eingeschränkt vorhanden.

Reproduktionstoxizitätsstudien sind mit Mitotan nicht durchgeführt worden. Es ist jedoch bekannt, dass Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) und andere Polychlorbiphenyl-analoge Substanzen schädliche Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Entwicklung haben, und es ist zu erwarten, dass Mitotan die gleichen Eigenschaften aufweist. Die Gentoxizität und das kanzerogene Potential von Mitotan sind nicht untersucht worden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Macrogol 3350  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.  
Nach Öffnen: 1 Jahr.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Quadratische, undurchsichtige weiße HDPE-Flasche mit 100 Tabletten und einem Gewinde an der Öffnung. Packung mit 1 Flasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur 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 nationalen Anforderungen für zytotoxische Medizinprodukte zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/273/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28. April 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

01.12.2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt