



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/397787/2013
EMA/H/C/000521

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Lysodren

Mitotan

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Lysodren. Hierin wird erläutert wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Lysodren zu gelangen.

Was ist Lysodren?

Lysodren ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Mitotan enthält. Es ist als Tabletten (500 mg) erhältlich.

Wofür wird Lysodren angewendet?

Lysodren wird zur Behandlung der Symptome des fortgeschrittenen Nebennierenrindenzinoms (Krebs des äußeren Bereichs der Nebenniere) angewendet. Es wird angewendet, wenn der Krebs nicht resezierbar ist (chirurgisch nicht entfernt werden kann), metastasiert (sich in andere Körperteile ausgebreitet hat) oder rezidiert (nach einer Behandlung erneut auftritt).

Da es nur wenige Patienten mit Nebennierenrindenzinom gibt, gilt die Krankheit als selten, und Lysodren wurde am 12. Juni 2002 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Wie wird Lysodren angewendet?

Die Behandlung mit Lysodren muss von einem Facharzt, der entsprechende Erfahrung besitzt, eingeleitet und weiter durchgeführt werden. Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 2 g bis 3 g pro Tag, aufgeteilt in zwei oder drei Dosen, die zu Mahlzeiten mit fetthaltigen Speisen



eingekommen werden. Bei Patienten, bei denen es dringend geboten ist, das Cushing-Syndrom (ein durch erhöhte Hormonspiegel verursachtes Muster von Symptomen des Nebennierenrindenzarzinoms) unter Kontrolle zu bringen, kann eine Anfangsdosis von 4 bis 6 g pro Tag angewendet werden. Die Dosis wird schrittweise bis zu einer „optimalen“ Dosis erhöht, mit der die bestmöglichen Ergebnisse erzielt werden, ohne unannehmbare Nebenwirkungen hervorzurufen. Die Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut sollten häufig überprüft werden, und die angestrebte Zieldosis sollte Konzentrationen im Blut zwischen 14 mg und 20 mg pro Liter betragen. Dies wird in der Regel innerhalb von drei bis fünf Monaten erreicht. Konzentrationen über 20 mg/l können schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen, ohne die Wirksamkeit des Arzneimittels zu erhöhen.

Falls Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist. Tritt nach dreimonatiger Behandlung bei optimaler Dosis keine Besserung der Symptome ein, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Obwohl nur begrenzte Daten zur Anwendung von Lysodren bei Kindern vorliegen, wird eine anfängliche Tagesdosis von 1,5 mg bis 3,5 g pro Quadratmeter Körperoberfläche (berechnet nach Größe und Gewicht des Kindes) empfohlen.

Die Anwendung von Lysodren bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenproblemen wird nicht empfohlen, und bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leber- oder Nierenerkrankungen muss Lysodren vorsichtig angewendet werden. Auch bei älteren Patienten sollte Lysodren mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Blutspiegel angewendet werden.

Patienten, die Lysodren einnehmen, sollten die „Lysodren-Patientenkarte“ erhalten und ständig mit sich führen, um medizinische Fachkräfte (Ärzte und Pflegekräfte) im Notfall darauf hinzuweisen, dass sie mit dem Arzneimittel behandelt werden.

Wie wirkt Lysodren?

Die Rinde der Nebenniere produziert Steroidhormone. Wenn sich in diesem Bereich der Nebenniere Krebs entwickelt, können die Blutspiegel dieser Hormone ansteigen und die Symptome der Erkrankung verursachen. Die Wirkung des Wirkstoffs in Lysodren, Mitotan, beruht vermutlich darauf, dass es die Funktion der Zellen in der Nebenniere durch Schädigung ihrer Mitochondrien (der energieerzeugenden Bestandteile der Zellen) beeinträchtigt und dadurch die Bildung einiger Steroidhormone verringert. Wahrscheinlich greift Mitotan auch in den Abbau dieser Hormone ein. Zusammen genommen senken diese Wirkungen die Konzentrationen der Hormone im Körper und lindern dadurch die Symptome der Erkrankung.

Wie wurde Lysodren untersucht?

Da der Wirkstoff in Lysodren, Mitotan, ein etablierter Wirkstoff ist, der in Europa seit 1959 zur Behandlung des Nebennierenrindenzarzinoms eingesetzt wird, reichte das Unternehmen Daten aus der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur ein, um seinen Zulassungsantrag für Lysodren zu stützen.

Das Unternehmen legte die Ergebnisse von 220 Studien vor, die seit 1990 zur Anwendung des Wirkstoffs beim nicht resezierbaren, metastasierten Nebennierenrindenzarzinom durchgeführt wurden. Die Studien umfassten über 500 Erwachsene und Kinder, die unterschiedlich lange mit Mitotan entweder allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs behandelt wurden. Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit in den Studien waren die Überlebenszeit, die Verringerung der Tumorgöße und die Dauer des Zeitraums, in dem keine Krankheitssymptome auftraten.

Welchen Nutzen hat Lysodren in diesen Studien gezeigt?

Die Studien zeigten insgesamt, dass Lysodren bei Patienten mit fortgeschrittenem Nebennierenrindenzinom von Nutzen sein kann: Bei 20 bis 30 % der Patienten verlängerte Mitotan die Überlebenszeit (in einigen Fällen um über fünf Jahre) und bewirkte eine Verkleinerung oder Stabilisierung der TumorgroÙe. AuÙerdem verringerte es die Symptome der Erkrankung, vor allem bei Patienten, deren Krebs hohe Hormonspiegel verursachte. Die Anwendung von Lysodren als Zusatztherapie zu anderen Arzneimitteln gegen Krebs konnte nicht ausreichend belegt werden. Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Mitotan bei Kindern vor, doch insgesamt blieben die Kinder wärend der Einnahme des Arzneimittels für durchschnittlich sieben Monate frei von Krankheitssymptomen.

Welches Risiko ist mit Lysodren verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Lysodren (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind erhöhte Blutspiegel von Leberenzymen, Cholesterin und Triglyzeriden (eine bestimmte Art von Fett), Leukopenie (erniedrigte Zahl der weiÙen Blutkörperchen), verlängerte Blutungszeit, Ataxie (gestörte Koordination von Bewegungsabläufen), Parästhesie (ungewöhnliche Sinnesempfindungen wie Kribbeln), Vertigo (Schwindelgefühl), Schläfrigkeit, Mukositis (Schleimhautentzündung, z. B. der Mundschleimhaut), Erbrechen, Durchfall, Nausea (Übelkeit), Oberbauchschmerzen, Hautausschlag, Myasthenie (Muskelschwäche), Nebenniereninsuffizienz (verringerte Aktivität der Nebenniere), Appetitlosigkeit, Asthenie (Schwäche), Gynäkomastie (Vergrößerung der Brustdrüse beim Mann) und Verwirrtheit. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Lysodren berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Lysodren darf nicht bei Personen angewendet werden, die überempfindlich (allergisch) gegen Mitotan oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Es darf auch nicht bei stillenden Frauen oder bei Patienten, die Spironolactone (ein Diuretikum) einnehmen, angewendet werden.

Warum wurde Lysodren zugelassen?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Lysodren bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nebennierenrindenzinoms gegenüber den Risiken überwiegt, stellte jedoch fest, dass die Wirkung von Lysodren beim Nebennierenrindenzinom, das keine hohen Spiegel von Steroidhormonen verursacht, nicht belegt ist. Der Ausschuss empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lysodren zu erteilen.

Weitere Informationen über Lysodren

Am 28. April 2004 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lysodren in der gesamten Europäischen Union.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Lysodren finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Lysodren finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Lysodren benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 07-2013 aktualisiert.