

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrLYSODREN®
Comprimés de mitotane
Comprimés, 500 mg, administration orale

Agent antinéoplasique

HRA Pharma Rare Diseases
200 Avenue de Paris
92320 Châtillon, France

Date de l'autorisation initiale:
31 décembre 1979

Date de révision
27 décembre 2024

Numéro de contrôle: 289533

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	09/2023
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	09/2023
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Endocrinien et métabolisme	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Général	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Hématologique	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Surveillance et tests de laboratoire	09/2023, 12/2024
7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique	12/2024
7 Mises en garde et précautions, Rénal	09/2023
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	09/2023, 12/2024
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	12/2024

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (<18 ans)	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7

6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
	7.1 Populations particulières	12
	7.1.1 Femmes enceintes	12
	7.1.2 Allaitement.....	12
	7.1.3 Enfants	12
	7.1.4 Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
	8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	14
	9.4 Interactions médicament-médicament	14
	9.5 Interactions médicament-aliment	16
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	16
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
	10.1 Mode d'action.....	16
	10.3 Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
	14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	19
	14.2 Résultats de l'étude	19
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LYSODREN® (comprimés de mitotane) est indiqué pour:

- Le traitement des carcinomes corticosurrénaux inopérables de type fonctionnel et non fonctionnel.

1.1 Enfants (<18 ans)

Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LYSODREN chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique. Des troubles neuropsychologiques ont été signalés chez les enfants et les adolescents traités par LYSODREN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Neurologique).

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'administration de LYSODREN est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue au mitotane ou à tout autre ingrédient du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Utilisation concomitante avec la spironolactone (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Une toxicité neurologique sévère peut survenir à des taux plasmatiques de mitotane supérieurs à 20 mg/L, ce seuil ne doit donc pas être dépassé. Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être mesurées à intervalles fréquents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système nerveux](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

LYSODREN doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques anticancéreux.

Avant de commencer le traitement: Tous tissus tumoraux doivent être retirés chirurgicalement des grandes masses métastatiques, autant que possible, avant de débiter l'administration de LYSODREN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique: LYSODREN doit être administré avec prudence aux patients atteints d'une maladie hépatique autre que des métastases du cortex surrénalien, car le métabolisme de LYSODREN peut être perturbé et le médicament peut s'accumuler. Aucune information sur l'utilisation du mitotane chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a été fournie à Santé Canada. L'utilisation du mitotane chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. Si la décision est prise d'utiliser le mitotane chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la fonction hépatique et les taux plasmatiques de mitotane doivent être régulièrement surveillés chez ces patients.

Insuffisance rénale: Il n'existe pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation du mitotane chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du mitotane, mais l'élimination rénale joue également un rôle important. Par conséquent, l'utilisation du mitotane n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Si la décision est prise d'utiliser le mitotane chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les taux plasmatiques de mitotane doivent être régulièrement surveillés chez ces patients.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement chez les adultes doit être initié avec 2 à 3 g de mitotane par jour, et la posologie augmentée progressivement (p.ex., à intervalles de deux semaines) jusqu'à ce que les taux plasmatiques de mitotane atteignent la fenêtre thérapeutique de 14 à 20 mg/L.

S'il est urgent de contrôler les symptômes de Cushing chez les patients symptomatiques, des doses initiales plus élevées, entre 4 et 6 g par jour, pourraient être nécessaires et la dose quotidienne augmentera plus rapidement (p.ex., chaque semaine). Une dose initiale supérieure à 6 g/jour n'est généralement pas recommandée.

Dès l'apparition de réactions défavorables graves, la dose doit être réduite jusqu'à la dose maximale tolérée. Si le patient peut tolérer de plus fortes doses et qu'une meilleure réponse clinique semble possible, augmenter la dose dans la fenêtre thérapeutique jusqu'à ce que des effets indésirables gênent le traitement.

L'expérience a montré que la dose maximale tolérée varie entre 2 et 16 g par jour, quoiqu'elle se situe habituellement entre 8 et 10 g par jour. Les doses les plus élevées administrées dans les études jusqu'à maintenant ont été de 18 à 19 g par jour.

Santé Canada n'a pas autorisé l'usage pédiatrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants](#)).

Le traitement devrait être initié en milieu hospitalier jusqu'à ce qu'un schéma posologique stable soit obtenu.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il y a des bienfaits cliniques. La stabilisation de l'état clinique ou le ralentissement de la prolifération des métastases peuvent être considérés comme des bienfaits cliniques s'il peut être clairement démontré que ces améliorations sont réelles.

L'absence de bienfaits cliniques notables après un essai de trois mois à la dose maximale tolérée représente un échec thérapeutique. Cependant, 10 % des patients ont montré une réponse positive mesurable après plus de trois mois de traitement à la dose maximale tolérée.

Plus le diagnostic est précoce et le début du traitement prompt, plus la probabilité d'une réponse positive est grande.

Surveillance des concentrations plasmatiques:

Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées afin d'ajuster les doses de mitotane, surtout si de fortes doses de départ sont jugées nécessaires. Afin d'assurer l'efficacité optimale de LYSODREN ainsi qu'un profil d'innocuité acceptable, il peut être nécessaire d'adapter la posologie pour atteindre les concentrations plasmatiques désirées dans la fenêtre thérapeutique (entre 14 et 20 mg/L) et éviter certaines réactions indésirables connues. Une toxicité neurologique sévère a été signalée à des concentrations de mitotane supérieures à 20 mg/L; ce seuil ne doit par conséquent pas être dépassé. Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être évaluées après chaque adaptation posologique et à intervalles réguliers (p. ex., chaque deux semaines), jusqu'à l'atteinte d'un taux se situant dans l'éventail des concentrations cibles, soit habituellement pour une période 3 à 5 mois. La surveillance doit être plus fréquente (p.ex., chaque semaine) lorsqu'une dose initiale élevée a été utilisée. Il faut tenir compte que les adaptations posologiques n'entraînent pas de modifications immédiates des taux plasmatiques de mitotane. De plus, une fois la dose d'entretien atteinte, les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées régulièrement (p. ex., tous les mois) en raison de l'accumulation dans les tissus.

Si des effets toxiques se manifestent à des concentrations plasmatiques de mitotane supérieures à 20 mg/L, le traitement doit être interrompu et redémarré lorsque les concentrations plasmatiques se situent à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique (14 – 20 mg/L). Si des effets toxiques inacceptables se manifestent alors que la concentration plasmatique du mitotane se situe à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique, la dose doit être réduite jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée. L'adaptation posologique ne produit pas de changement immédiat des concentrations plasmatiques de mitotane. D'importantes concentrations sériques peuvent persister en raison de la longue demi-vie du produit; une surveillance régulière (p. ex., tous les deux mois) des concentrations plasmatiques de mitotane est donc nécessaire après l'arrêt du traitement.

4.4 Administration

La dose quotidienne totale peut être divisée en deux ou trois doses selon la convenance du patient. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau pendant les repas contenant des aliments riches en matière grasses.

La prudence est de mise lors de la manipulation de produits cytostatiques. Il faut toujours prendre des mesures appropriées pour empêcher l'exposition à ces produits.

Afin de réduire au minimum le risque d'exposition cutanée, il faut toujours porter des gants étanches lors de la manipulation des flacons contenant des comprimés LYSODREN. Cette précaution est de rigueur lors de toutes les activités de manutention, comme lors du déballage et de l'inspection, du déplacement, de la préparation et de l'administration des doses, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les lieux d'entreposage et l'administration des soins à domicile.

Il ne faut pas écraser les comprimés LYSODREN. Le personnel doit éviter tout contact avec des comprimés broyés et/ou brisés. En cas de contact avec des comprimés brisés, il faut immédiatement

laver à fond la région touchée. Il faut favoriser l'emploi des méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des médicaments anticancéreux.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme prévu. La dose ne doit pas être doublée.

5 SURDOSAGE

Une surdose de LYSODREN peut entraîner des troubles graves du système nerveux central, (par ex., des étourdissements, des troubles cognitifs, des troubles de la parole, des troubles de l'attention, des troubles de la mémoire et des troubles de l'équilibre), en particulier si les taux plasmatiques de mitotane sont supérieurs à 20 mg/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Aucun antidote n'a été établi pour le surdosage avec LYSODREN. Une interruption temporaire de LYSODREN doit être envisagée. Le patient doit être suivi de près, en tenant compte du fait que l'atteinte au système nerveux central peut être réversible ou non après l'arrêt de LYSODREN. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires pour le retour à la normale compte tenu de la longue demi-vie du mitotane (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)) et des caractéristiques lipophiles du mitotane. Les autres effets doivent être traités de façon symptomatique. Le mitotane n'est probablement pas dialysable en raison de son caractère lipophile.

Il est recommandé d'augmenter la fréquence de la surveillance du taux plasmatique de mitotane (par ex., toutes les deux semaines) chez les patients à risque de surdosage (par ex., les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, les patients obèses ou les patients ayant subi une perte de poids récente) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 500 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol

Description

LYSODREN est disponible sous forme de comprimés blancs ronds, biconvexes, d'un demi-pouce, contenant de 500 mg de mitotane, en flacons de 100 comprimés. Ils sont sécables d'un côté et gravés « BL » sur « L1 » de l'autre côté.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Général

Mesures à prendre avant l'instauration du traitement

Avant l'initiation de LYSODREN (mitotane), pour minimiser le risque d'infarctus et d'hémorragie tumorale causés par l'action rapide et positive du médicament, tous les tissus tumoraux possibles doivent être retirés chirurgicalement des larges masses métastatiques.

Choc, traumatisme sévère et infection

L'inhibition surrénale étant son mode d'action principal, il faut suspendre immédiatement le traitement à la suite d'un choc, d'un traumatisme sévère ou d'une infection. En attendant la reprise de la sécrétion stéroïdienne de la glande surrénale, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des stéroïdes exogènes. Les patients doivent être invités à contacter leur médecin immédiatement en cas de blessure, d'infection ou de toute autre maladie concomitante en raison d'un risque accru d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.

Accumulation tissulaire du mitotane

LYSODREN peut s'accumuler dans les tissus adipeux, ce qui peut entraîner un allongement de la demi-vie plasmatique. Les concentrations plasmatiques de mitotane peuvent donc augmenter même si la dose de LYSODREN demeure constante. Par conséquent, une surveillance régulière des concentrations plasmatiques de mitotane est nécessaire une fois la dose d'entretien établie (par ex., mensuellement). La surveillance doit se poursuivre après l'arrêt du traitement (par ex., tous les deux mois) puisqu'une libération prolongée de mitotane est possible. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de mitotane (par ex., toutes les deux semaines) est fortement recommandée lorsque le patient traité par LYSODREN présente un surpoids ou a récemment subi une perte de poids (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Carcinogénèse et mutagénèse

Les potentiels carcinogènes et mutagènes du mitotane sont inconnus.

Cardiovasculaire

LYSODREN doit être administré avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QTc, notamment les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques. Chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, une surveillance régulière par ECG est recommandée.

Capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

Étant donné que LYSODREN peut provoquer des étourdissements et la sédation, le patient ne devrait pas conduire un véhicule automobile ou opérer de machinerie, ni effectuer toute autre tâche exigeant vigilance et coordination physique, jusqu'à ce que ces effets soient disparus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Endocrinien et métabolisme

Une insuffisance surrénale peut survenir chez les patients traités avec LYSODREN; il faut alors considérer le recours à une corticothérapie.

LYSODREN modifie le métabolisme des stéroïdes exogènes; un pourcentage important des patients traités avec LYSODREN présentent donc des signes d'insuffisance surrénale. Le cas échéant, une corticothérapie de remplacement devrait être envisagée. Étant donné que LYSODREN augmente le taux de protéines de liaison des hormones, les niveaux de cortisol libre et de corticotrophine (ACTH) doivent être surveillés afin de déterminer la dose optimale de la corticothérapie de remplacement. Il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à une dose légèrement plus élevée que celle utilisée pour une corticothérapie de remplacement type. L'insuffisance glucocorticoïde est plus fréquente, mais une insuffisance minéralocorticoïde peut également être associée et la substitution stéroïdienne peut devoir être adaptée en conséquence.

Le mitotane a une longue demi-vie (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [10.3 Pharmacocinétique](#)) et est un inducteur des enzymes du cytochrome P-450. L'induction enzymatique est susceptible de persister après l'arrêt du traitement avec le mitotane. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P-450 et ajuster la dose de ces derniers lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec LYSODREN et ce pour une période d'environ 6 mois après l'arrêt du traitement par le mitotane (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hypogonadisme: L'hypogonadisme chez les hommes (avec des symptômes tels que la gynécomastie, la diminution de la libido, la dysfonction érectile, des troubles de la fertilité) a été décrit chez des patients traités par LYSODREN.

Patients atteints du syndrome de Cushing sévère: Le syndrome de Cushing sévère est connu pour augmenter le risque d'infections opportunistes, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, en raison de l'immunosuppression et de l'effet anti-inflammatoire de l'hypercortisolisme. En règle générale, une infection doit être anticipée chez ces patients et une prise en charge prudente est justifiée. L'instauration d'un traitement prophylactique approprié peut être envisagée.

Hématologique

Toutes les cellules sanguines peuvent être affectées par le traitement au mitotane. Une leucopénie (y compris la neutropénie), une anémie et une thrombopénie ont été fréquemment rapportées pendant le traitement par le mitotane (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes doit être surveillé pendant le traitement par mitotane.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il faut user de prudence en administrant LYSODREN aux personnes atteintes d'une maladie hépatique autre que des métastases du cortex surrénal, car de tels états peuvent perturber le métabolisme de LYSODREN et entraîner une accumulation du médicament.

Une hépatotoxicité a été observée chez des patients traités par mitotane. Des cas d'atteinte hépatique (hépatocellulaire, cholestatique et mixte) et d'hépatite auto-immune ont été observés. Les tests de la fonction hépatique (alanine transaminase [ALAT], aspartate transaminase [ASAT], bilirubine et phosphatase alcaline [ALP]) doivent être surveillés périodiquement, en particulier pendant les premiers mois de traitement ou lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la dose. Si l'ASAT et/ou l'ALAT sont augmentés > 5 LSN, ou l'ALP ou la bilirubine > 2 LSN, il existe un risque de lésion/insuffisance hépatique. Dans ce cas, le traitement par LYSODREN doit être interrompu et repris à une dose plus

faible. Le traitement peut être repris à la discrétion du médecin en fonction de la gravité de l'événement ainsi que de l'état clinique du patient.

Surveillance et tests de laboratoire

Les résultats des dosages hormonaux doivent être interprétés en tenant compte du fait que le mitotane augmente les concentrations plasmatiques des protéines de liaison des hormones (par ex., la globuline se liant aux hormones sexuelles [SHBG] et la globuline se liant aux corticostéroïdes [CBG]).

Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être mesurées à intervalles fréquents (par ex., après chaque ajustement de dose) jusqu'à ce que la fenêtre de concentration ciblée soit atteinte, généralement dans les 3 à 5 mois. En raison de l'accumulation dans les tissus, les taux plasmatiques de mitotane doivent être surveillés régulièrement (par ex., tous les mois) une fois la dose de maintenance atteinte.

Pendant le traitement avec LYSODREN, les patients sous anticoagulants de type coumarin doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'ajuster la posologie des anticoagulants au besoin.

Les tests de la fonction hépatique (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], taux de bilirubine) doivent être surveillés périodiquement, en particulier pendant les premiers mois de traitement lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la dose (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes doit être surveillé pendant le traitement par mitotane (voir [Hématologique](#)).

Quelle que soit la posologie de LYSODREN, les triglycérides doivent être surveillés régulièrement, en particulier chez les patients présentant ou risquant de développer une dyslipidémie (par exemple syndrome métabolique, abus d'alcool, régime alimentaire riche en graisses). Un traitement hypotriglycéridémiant et l'arrêt du traitement par LYSODREN peuvent être envisagés en cas d'hypertriglycéridémie sévère, car elle constitue une cause potentielle de pancréatite aiguë.

Substances métabolisées par le cytochrome P450 et particulièrement le cytochrome 3A4: Le mitotane est un inducteur des enzymes hépatiques et il doit être utilisé avec prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments influencés par le métabolisme hépatique.

Système nerveux

L'administration de LYSODREN peut entraîner des lésions cérébrales et des troubles fonctionnels qui peuvent ou non être réversibles après l'arrêt du traitement par LYSODREN. Des évaluations comportementales et neurologiques doivent être effectuées à des intervalles réguliers, en particulier lorsque les concentrations plasmatiques de mitotane dépassent 20 mg/L.

Étant donné que l'administration de LYSODREN a été reliée à une toxicité du système nerveux central, l'administration concomitante de médicaments agissant sur le système nerveux central peut avoir un effet additif (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Considérations périopératoires

Un allongement du temps de saignement a été signalé chez des patients traités avec LYSODREN, ce qui devrait être pris en considération lorsqu'une chirurgie est envisagée. Chez certains patients, le temps de saignement peut être normal, mais avec une agrégation plaquettaire pathologique induite par l'adénosine diphosphate (ADP). Le temps de saignement *in vitro* de routine n'est pas adapté pour détecter ce défaut plaquettaire et pour évaluer le risque hémorragique. Un test d'agrégométrie plaquettaire induite par l'ADP avant la chirurgie est recommandé pour déterminer le risque de saignement induit par le mitotane.

Fonction psychiatrique

La prudence est recommandée lors de la prescription de LYSODREN à des patients ayant des antécédents de dépression ou à des patients à risque de développer une dépression.

Rénal

LYSODREN doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale, car le métabolisme de LYSODREN peut être perturbé et le médicament peut s'accumuler.

Santé reproductive: potentiel féminin et masculin

L'incidence des macrokystes ovariens non malins, souvent bilatéraux et multiples, est élevée dans cette population de patients. Les macrokystes ovariens peuvent être symptomatiques (p.ex., douleur ou inconfort pelvien, saignements vaginaux ou troubles menstruels) ou asymptomatiques. Des cas isolés de kystes associés à des complications (torsions annexielles et ruptures des kystes accompagnées d'hémorragies) ont été signalés. Il a été observé que l'arrêt du traitement par le mitotane permet une amélioration de ces effets indésirables. Il est important d'aviser les patientes qu'elles doivent immédiatement consulter un professionnel de la santé en cas de symptômes gynécologiques tels que des saignements vaginaux ou des douleurs pelviennes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé d'assurer un suivi à l'aide d'échographies pelviennes chez la femme en période de préménopause qui reçoit un traitement par LYSODREN.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et après l'arrêt du traitement aussi longtemps que des taux plasmatiques de mitotane sont détectables, ce qui peut durer plusieurs mois.

Les résultats des dosages hormonaux doivent être interprétés en tenant compte du fait que le mitotane augmente les concentrations plasmatiques des protéines de liaison des hormones (par ex., la globuline se liant aux hormones sexuelles [SHBG] et la globuline se liant aux corticostéroïdes [CBG]). L'augmentation des protéines fixatrices d'hormones par LYSODREN peut entraîner une gynécomastie.

- **Fertilité**
Aucune donnée n'est disponible.
- **Fonction**
Aucune donnée n'est disponible.
- **Risque tératogène**
Aucune donnée n'est disponible.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données, basées sur un nombre limité de grossesses exposées, indiquent des anomalies sur les glandes surrénales fœtales après exposition au mitotane. Le mitotane a été détecté dans le sang du cordon ombilical. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le mitotane. Une toxicité pour la reproduction a été montrée dans des études animales avec des substances similaires.

LYSODREN est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Femmes en âge de procréer:

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant et après l'arrêt du traitement tant que les concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables. L'élimination prolongée du mitotane de l'organisme après l'arrêt de Lysodren doit être envisagée.

7.1.2 Allaitement

Le mitotane a été détecté dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson par suite de l'exposition au mitotane, il est conseillé aux patientes d'arrêter l'allaitement pendant toute la durée du traitement par LYSODREN et aussi longtemps que des concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables suite à l'arrêt du traitement (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.3 Enfants

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LYSODREN chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique. Des troubles neuropsychologiques ont été signalés chez les enfants et les adolescents traités par LYSODREN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Un fort pourcentage de patients traités par LYSODREN a présenté au moins un type d'effet secondaire. Les principaux types d'effets indésirables sont les suivants:

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux, incluant anorexie, nausées, vomissements, et parfois diarrhée, sont survenus chez 80 % des patients.

Troubles neurologiques

Des effets secondaires sur le système nerveux central sont survenus chez 40 % des patients. Ceux-ci consistaient principalement en une dépression du système nerveux central se manifestant par une léthargie et une somnolence (25 %) et des étourdissements ou des vertiges (15 %).

Troubles cutanés

Une toxicité cutanée a été observée dans environ 15 % des cas. Ces changements consistaient principalement en des éruptions cutanées transitoires, qui ne semblaient pas liés à la dose. Dans certains cas, cet effet secondaire s'est atténué pendant que les patients étaient maintenus sous médication.

Macrokystes ovariens

Des macrokystes ovariens bénins (accompagnés de douleurs pelviennes, de saignements vaginaux ou asymptomatiques) ont été signalés chez des patientes préménopausées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Perturbations des hormones sexuelles

Les perturbations des hormones sexuelles suivantes ont été observées chez des sujets recevant du mitotane: la diminution des taux sanguins d'androstènedione et de testostérone chez la femme, l'augmentation de globulines liant les hormones sexuelles chez la femme et l'homme, la diminution des taux de testostérone libre dans le sang chez l'homme et l'hypogonadisme chez l'homme.

Réactions très rares

Les effets secondaires peu fréquents sont oculaires (vision floue, diplopie, opacité lenticulaire, rétinopathie toxique); génito-urinaires (hématurie, cystite hémorragique et albuminurie/protéinurie); cardio-vasculaires (hypertension, hypotension orthostatique et bouffées de chaleur); et d'autres symptômes dont des douleurs généralisées, de l'hyperthermie et une diminution du taux d'iode lié aux protéines.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées au cours de l'utilisation de LYSODREN après sa commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et que la taille de la population n'est pas connue, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet entre les effets et la prise du médicament.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique: anémie, leucopénie, thrombocytopénie

Troubles endocriniens: insuffisance surrénalienne, retard de croissance, hypothyroïdisme, trouble thyroïdien, perturbation des hormones sexuelles, hypogonadisme (chez les hommes)

Troubles oculaires: maculopathie

Troubles gastro-intestinaux: inflammation des muqueuses, gêne épigastrique, dysgueusie, dyspepsie

Troubles généraux et réactions au point d'administration: asthénie

Troubles du système immunitaire: réactions d'hypersensibilité

Infections et infestations: infection opportuniste

Épreuves de laboratoire: temps de saignement prolongé, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des gamma-glutamyltransférase, diminution du taux d'acide urique dans le sang, augmentation du taux de cholestérol sanguin, augmentation des triglycérides dans le sang, diminution des taux sanguins d'androstenedione (chez la femme), diminution des taux sanguins de testostérone (chez la femme), diminution des taux de testostérone libre dans le sang (chez l'homme), augmentation de la globuline liant les hormones sexuelles, augmentation de la globuline liant les corticostéroïdes, augmentation de la globuline liant la thyroxine.

Troubles hépatobiliaires: hépatite, augmentation des enzymes hépatiques, lésion hépatique (hépatocellulaire/cholestatique/mixte)

Troubles du métabolisme et de la nutrition: hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypouricémie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux: dysarthrie, céphalée, ataxie, déficience mentale, paresthésies / polyneuropathie, troubles du mouvement, troubles de l'équilibre

Troubles psychiatriques: perturbations neuropsychologiques, confusion

Troubles rénaux et urinaires: cystite hémorragique, hématurie, protéinurie

Troubles du système reproducteur et du sein: gynécomastie, macrokyste ovarien

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: dyspnée

Troubles cutanés et sous-cutanés: prurit

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le mitotane a une longue demi-vie (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)) et est un inducteur des enzymes du cytochrome P-450. L'induction enzymatique est susceptible de persister après l'arrêt du traitement par mitotane. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P-450 et ajuster la dose de ces derniers lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec LYSODREN et ce pour une période d'environ 6 mois après l'arrêt du traitement par mitotane.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune donnée n'est disponible.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité anticipées de l'interaction.

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP3A4, tels que l'étoposide, le midazolam et le subitinib	C	↓ conc.	<p>Il a été démontré que LYSODREN a un effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P-450, y compris l'enzyme CYP3A4. LYSODREN doit être administré avec prudence chez les patients recevant des médicaments métabolisés par cette voie.</p> <p>Les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P-450 doivent être utilisés avec prudence et la dose doit être ajustée de manière appropriée lorsqu'ils sont co-administrés avec le mitotane. L'induction enzymatique est susceptible de persister après l'arrêt du traitement par mitotane.</p> <p>Une interaction pharmacocinétique entre le mitotane et l'étoposide a été rapportée, entraînant une accélération de la clairance de l'étoposide (2 fois plus élevée) et pourrait contribuer à une efficacité réduite chez les patients CCS traités simultanément avec mitotane et étoposide.</p>
Anticoagulants de type coumarin, comme la warfarine	C	↓ conc.	<p>Il a été signalé que LYSODREN accélère le métabolisme de la warfarine par une induction des enzymes microsomales hépatiques, ce qui entraîne une augmentation des doses nécessaires de warfarine. Par conséquent, lorsque LYSODREN est administré à des patients qui reçoivent des anticoagulants coumariniques, les médecins doivent suivre ces patients de près afin d'adapter la dose d'anticoagulants, le cas échéant.</p>
Médicaments agissant sur le système nerveux central	T	↑ toxicité	<p>Puisque LYSODREN peut être associé à une toxicité du système nerveux central, l'administration concomitante de médicaments agissant sur le système nerveux central peut avoir un effet additif.</p>
Spironolactone	T	↓ effet	<p>LYSODREN ne doit pas être administré en association avec la spironolactone, car cette substance peut bloquer l'action du mitotane.</p>

Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Protéine liant les hormones, telles que la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et la globuline liant les corticostéroïdes (CBG)	C	↑ conc.	Il a été démontré que le mitotane augmente les taux plasmatiques de protéines liant les hormones. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des dosages hormonaux et peut entraîner une gynécomastie.

Légende: C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les données pharmacocinétiques avec diverses formulations de LYSODREN suggèrent que l'administration avec un repas riche en graisses améliore l'absorption du mitotane.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

LYSODREN (mitotane) est un agent cytotoxique surrénalien, bien qu'il puisse apparemment également inhiber la surrénale sans destruction cellulaire apparente. Son mécanisme d'action biochimique est inconnu. Les données à notre disposition semblent indiquer que ce médicament altère le métabolisme périphérique des stéroïdes et supprime directement le cortex surrénal. Chez l'homme, l'administration de LYSODREN (mitotane) altère le métabolisme extra-surrénal de l'hydrocortisone, entraînant une réduction en 17-hydroxycorticostéroïdes mesurables, bien qu'il n'y ait pas de diminution des concentrations des corticostéroïdes dans le plasma. Ce médicament semble accroître la formation d'hydroxy-6 β cortisol.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption:

Une étude menée auprès de patients atteints d'un cancer surrénalien a révélé qu'environ 40 % de LYSODREN (mitotane) administré par voie orale a été absorbé.

Distribution:

Les concentrations plasmatiques du mitotane ont été déterminées pendant et après l'administration de LYSODREN. Le médicament inchangé et un métabolite ont été mesurés. Les concentrations chez les patients recevant entre 5 et 15 grammes par jour variaient entre 7 et 90 mcg/mL pour LYSODREN sous forme intacte et entre 29 et 54 mcg/mL pour le métabolite.

Les données d'autopsie ont montré que LYSODREN est retrouvé dans la plupart des tissus de l'organisme. Les tissus adipeux représentaient le site principal d'accumulation. Chez un patient, un très grand nombre de tissus ont été examinés et le médicament a été trouvé dans pratiquement tous les tissus.

Métabolisme:

Il semble que LYSODREN soit en partie transformé en un métabolite hydrosoluble. Cette substance n'a pas été caractérisée, mais n'est observée que dans l'urine et le sang des patients recevant LYSODREN. L'analyse de la bile n'a pas révélé la présence de LYSODREN intact. La bile renfermait un métabolite, une indication possible que l'excrétion biliaire constitue une importante voie d'élimination de ce métabolite.

Élimination:

Environ 10 % de LYSODREN administré par voie orale se retrouvait dans l'urine sous forme de métabolite hydrosoluble. Une petite quantité de LYSODREN a été excrétée dans la bile et le reste s'est apparemment accumulé dans les tissus. Après administration par voie parentérale, environ 25 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de métabolite hydrosoluble.

Étant donné la longue demi-vie d'élimination terminale du mitotane (durée médiane de 53 jours; intervalle de 18 à 159 jours), les concentrations sanguines ont diminué, mais se sont maintenues pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Chez la plupart des patients, les concentrations sanguines ne pouvaient plus être décelées après six à neuf semaines. Chez un patient auquel on avait administré au total 1 900 grammes de LYSODREN, de fortes concentrations sanguines étaient toujours présentes dix semaines après la cessation du traitement.

Populations et conditions particulières

Insuffisance hépatique: LYSODREN doit être administré avec prudence aux patients atteints d'une maladie hépatique autre que des lésions métastatiques du cortex surrénal, car le métabolisme de LYSODREN peut être perturbé et le médicament peut s'accumuler (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale: Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de mitotane chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données sont donc insuffisantes pour donner une recommandation posologique dans ce groupe. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du mitotane, mais l'élimination rénale joue également un rôle important. Par conséquent, l'utilisation du mitotane chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée et, en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la prudence est de mise. La surveillance des taux plasmatiques de mitotane est particulièrement recommandée chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Obésité: LYSODREN peut s'accumuler dans les tissus adipeux, ce qui peut entraîner un allongement de la demi-vie plasmatique. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de mitotane est recommandée lors du traitement de patients en surpoids et de patients ayant récemment perdu du poids (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les comprimés LYSODREN devraient être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Les procédures appropriées d'élimination des médicaments anticancéreux doivent être envisagées.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de produits cytostatiques. Prenez toujours des mesures pour éviter l'exposition.

Afin de réduire au minimum le risque d'exposition cutanée, il faut toujours porter des gants étanches lors de la manipulation des flacons contenant des comprimés LYSODREN. Cette précaution est de rigueur lors de toutes les activités de manutention, comme lors du déballage et de l'inspection, du déplacement, de la préparation et de l'administration des doses, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les lieux d'entreposage et l'administration des soins à domicile.

Il ne faut pas écraser les comprimés LYSODREN. Le personnel doit éviter tout contact avec des comprimés broyés et/ou brisés. En cas de contact avec des comprimés brisés, il faut immédiatement laver à fond la région touchée.

Il faut favoriser l'emploi des méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des médicaments anticancéreux.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Drug Substance

Nom propre: mitotane

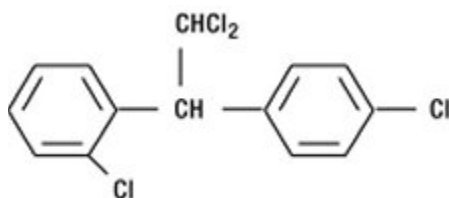
Nom chimique: o,p'-DDD

Chloro-1 [dichloro-2,2(chloro-4-phényl)-1-éthyl]-2 benzène

Formule moléculaire et masse moléculaire:

$C_{14}H_{10}Cl_4$ - 320.04 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques:

Mitotane est un solide blanc granuleux composé de cristaux clairs et incolores.

Mitotane est sans saveur et dégage une odeur légère et agréable.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Hutter et Kayhoe (1966)

Cette étude portait sur les caractéristiques cliniques et les résultats du traitement avec LYSODREN chez 138 patients présentant un carcinome corticosurrénalien. Ils ont comparé leurs observations avec les résultats d'une étude, ayant porté sur 48 patients, décrite dans la documentation médicale. À la suite de leur rapport, 115 patients ayant reçu le médicament ont été observés.

14.2 Résultats de l'étude

Hutter et Kayhoe (1966)

Il n'existe aucune donnée permettant d'associer une guérison à l'administration de LYSODREN. Un certain nombre de patients ont été traités de façon intermittente, le traitement étant réinstauré quand de graves symptômes resurgissaient. Il est fréquent que les patients ne répondent pas après trois ou quatre cures. L'expérience acquise jusqu'à ce jour semble indiquer que le maintien du traitement à la dose la plus forte possible de LYSODREN donnerait de meilleurs résultats.

Un pourcentage substantiel de patients traités avec LYSODREN ont montré des signes d'insuffisance surrénalienne. Il semble donc nécessaire de surveiller l'apparition de cet état et d'administrer des stéroïdes à ces patients. Il a été démontré que le métabolisme des stéroïdes exogènes est modifié et qu'en conséquence des doses un peu plus élevées que les doses substitutives pourraient être requises.

Une diminution considérable a été constatée de la masse tumorale à la suite de l'administration de LYSODREN chez environ 50 % des patients admissibles étudiés jusqu'à maintenant ainsi qu'une réduction importante de l'excrétion élevée de stéroïdes chez environ 80 % de ces patients. L'efficacité clinique peut être déterminée par la réduction de la masse tumorale et la diminution de la douleur, de la faiblesse ou de l'anorexie ainsi que des symptômes stéroïdiens.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

La majorité des études expérimentales portant sur LYSODREN ont été effectuées sur des chiens. Des doses aussi faibles que 4 mg/kg/jour peuvent avoir certains effets sur les surrénales des chiens. Toutefois, la plupart des données permettent de présumer que le produit est toxique à des doses de 80 à 200 mg/kg/jour, surtout en raison de l'effet de LYSODREN sur les surrénales. Certains chiens sont morts après avoir reçu des doses de 100 mg/kg et plus de LYSODREN pendant deux à quatre semaines.

LYSODREN agit principalement sur le cortex surrénal. La toxicité observée chez les animaux semble être le résultat du freinage de l'activité du cortex surrénal. La production de corticostéroïdes s'est avérée diminuée dans la plupart des études.

Une étude de toxicité a été menée sur des rats à des doses aussi élevées que 300 mg/kg/jour pendant 28 jours. Aucune mort n'est survenue et aucun signe de modification des organes n'a été observé chez ces animaux. Lors de cette étude, même le cortex surrénal n'a révélé aucun signe de modification, ce qui indique que les rongeurs semblent être très résistants à LYSODREN.

Chez le chien et le rat, une élévation de la phosphatase alcaline liée à la dose a été notée. Chez le chien, les doses élevées (de 50 à 100 mg/kg/jour) ont occasionné des changements histologiques dans le foie.

Une dose de 300 mg/kg/jour administrée à des cobayes a entraîné la mort d'un des trois animaux traités ainsi qu'une réduction des taux d'hydrocortisone. La mort est probablement survenue par suite d'une insuffisance surrénale.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LYSODREN®**

Comprimés de mitotane

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LYSODREN** et à chaque renouvellement. Cette notice est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LYSODREN**.

Mises en garde et précautions importantes

À fortes doses, **LYSODREN** peut provoquer des dommages graves au cerveau et des problèmes de fonctionnement du cerveau. Ceci s'appelle une toxicité neurologique. Si vous prenez de fortes doses de **LYSODREN**, votre professionnel de la santé surveillera votre comportement et le fonctionnement de votre cerveau.

Pour quoi **LYSODREN** est-il utilisé?

LYSODREN est utilisé pour traiter un type de cancer qui affecte la glande surrénale. Ce cancer est appelé carcinome corticosurrénalien de type fonctionnel ou non fonctionnel. Les patients qui prennent **LYSODREN** ont un cancer qui ne peut pas être enlevé par chirurgie.

Comment **LYSODREN** agit-il?

Le mitotane est l'ingrédient actif de **LYSODREN**. Sa façon de fonctionner n'est pas parfaitement connue. Cependant, il semble affecter la façon dont les stéroïdes sont décomposés. De plus, il semble arrêter l'activité du cortex surrénalien. C'est l'endroit où se situe le cancer.

Quels sont les ingrédients dans **LYSODREN**?

Ingrédient médicinal: mitotane

Ingrédients non médicinaux: Dioxyde de silicium colloïdal, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol

LYSODREN est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Comprimés: 500 mg

Ne prenez pas **LYSODREN** si:

- vous êtes allergique au mitotane ou à tout autre ingrédient de ce médicament.
- vous allaitez
- vous prenez un médicament contenant de la spironolactone

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LYSODREN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour vous assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez récemment subi un choc, un traumatisme grave ou une infection.
- êtes atteint du syndrome de cushing. vous pourriez être plus à risque de contracter des infections.
- avez ou avez eu des problèmes de foie
- avez ou avez eu des problèmes de reins
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques
- vous avez souffert ou êtes à risque de souffrir de dépression
- prenez des médicaments qui agissent sur votre système nerveux central
- prenez des médicaments qui éclaircissent le sang, comme la warfarine
- êtes en surpoids ou obèse
- avez récemment perdu du poids
- avez récemment subi ou allez subir une intervention chirurgicale
- avez des métastases. cela signifie que votre cancer s'est propagé à l'extérieur de la glande surrénale

Autres mises en garde à connaître:

Une insuffisance surrénale peut survenir avec le traitement par LYSODREN. Cela arrive lorsque les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'une hormone appelée cortisol. Si vous souffrez d'insuffisance surrénale, vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments.

Des kystes sur les ovaires (appelés **macrokystes ovariens**) sont possibles chez les femmes traitées avec LYSODREN. Si vous êtes une femme et que vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou des douleurs dans le bassin, contactez votre professionnel de la santé. Les macrokystes ovariens peuvent aussi ne causer aucun symptôme. Si vous êtes pré-ménopausée, vous devrez peut-être passer une échographie des ovaires.

Patientes – Grossesse et allaitement:

- Si vous êtes enceinte, capable de tomber enceinte ou pensez être enceinte, il existe des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez LYSODREN. Cela peut nuire à votre bébé à naître.
- Si vous êtes en mesure de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Vous devez également utiliser une contraception après l'arrêt de LYSODREN. Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins pour déterminer quand vous pouvez arrêter d'utiliser la contraception. Cela dépendra des résultats de ces tests.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez LYSODREN. Le mitotane peut passer dans votre lait maternel. Votre professionnel de la santé vous dira quand vous pourrez commencer à allaiter. Cela dépendra des tests sanguins.

Conduite de véhicules et utilisation de machines: LYSODREN peut affecter votre cerveau et votre système nerveux. Cela peut affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Si vous vous

sentez fatigué ou étourdi, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines. Demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Analyses de sang:

- La prise de LYSODREN peut affecter vos cellules sanguines.
- Votre professionnel de la santé vous fera faire des analyses de sang pendant votre traitement. Ces tests seront effectués régulièrement (par ex., mensuellement).
 - Si vous êtes en surpoids ou avez récemment perdu du poids, souffrez du syndrome métabolique, abusez de l'alcool ou suivez un régime riche en graisses, ces tests peuvent être faits toutes les 2 semaines.
 - Si vous prenez des anticoagulants comme la warfarine, vous aurez des tests sanguins réguliers pour voir s'il y a des changements dans la façon dont les caillots se forment dans votre sang.
- Mentionnez à votre professionnel de la santé que vous prenez LYSODREN chaque fois que vous faites une analyse de sang. Le médicament peut affecter certains tests sanguins.

Problème de foie:

- La prise de LYSODREN peut causer des lésions du foie ou une hépatite auto-immune. L'hépatite auto-immune survient lorsque le système immunitaire de votre corps se retourne contre les cellules du foie.
- Des tests de la fonction hépatique seront faits périodiquement au cours de votre traitement. En particulier au cours des premiers mois de traitement ou lorsque la dose est augmentée.

Troubles du rythme cardiaque :

- Prendre LYSODREN peut causer des troubles du rythme cardiaque appelés allongement de l'intervalle QT.
- Vous êtes plus à risque si vous avez des problèmes cardiaques, un déséquilibre électrolytique, si vous êtes déshydraté ou si vous avez beaucoup de vomissements, de diarrhée ou de transpiration, ou si vous prenez des médicaments qui peuvent affecter votre rythme cardiaque ou votre équilibre électrolytique.
- Votre professionnel de santé pourrait surveiller votre rythme cardiaque à l'aide d'ECG répétés pendant votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LYSODREN:

- Thérapie de remplacement des stéroïdes (comme le cortisol, l'hydrocortisone, la prednisolone ou la dexaméthasone).
- Médicament contenant de la spironolactone
- Médicaments anticoagulants comme la warfarine
- Les médicaments anticancéreux étoposide et sunitinib
- Les médicaments qui agissent sur le système nerveux central
- Le midazolam, utilisé avant les chirurgies pour créer de la somnolence et réduire l'anxiété

Comment prendre LYSODREN:

- Ce médicament ne doit pas être manipulé par d'autres personnes sauf le patient et ses soignants, et surtout pas par des femmes enceintes. Portez toujours des gants lors de la manipulation des flacons et des comprimés LYSODREN. Si vous touchez des comprimés cassés, lavez-vous soigneusement à l'eau et au savon immédiatement.
- Ne pas écraser, casser, fendre ou couper les comprimés.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Prenez LYSODREN avec un repas contenant des aliments riches en matières grasses comme du lait, du chocolat ou de l'huile.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé vous dira combien et à quelle fréquence prendre LYSODREN. Ne prenez pas plus que ce qui vous est dit.

Surdosage:

Trop de LYSODREN peut provoquer des dommages graves au cerveau qui causent des étourdissements ou des problèmes de mémoire, d'élocution, d'attention ou d'équilibre.

Si vous ou une personne dont vous vous occupez pensez avoir trop pris de LYSODREN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous manquez une dose, sautez-la. Prenez votre prochaine dose selon votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LYSODREN?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires que vous pourriez avoir en prenant LYSODREN. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Bouffées de chaleur
- Chute rapide de la pression sanguine lorsque vous vous levez, ce qui peut provoquer des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements
- Courbatures
- Croissance des seins chez les hommes
- Dépression
- Diarrhée
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Essoufflement
- Étourdissements, vertiges, état de confusion
- Fièvre
- Haute pression sanguine
- Infections

- Inflammation (gonflement, chaleur, douleur) de la muqueuse, douleur abdominale haute, indigestion, trouble du goût
- Léthargie (manque d'énergie), faiblesse, somnolence
- Nausées, vomissements
- Perte d'appétit
- Perturbations des hormones sexuelles chez les hommes et les femmes
- Picotements ou engourdissement dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds
- Retard de croissance
- Sang dans les urines
- Troubles mentaux (telle que perte de mémoire, difficulté de concentration)
- Vision floue ou double

LYSODREN peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pendant votre traitement et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE/INCONNU			
Insuffisance surrénale (les glandes surrénales ne produisent pas assez de cortisol): fatigue, faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, douleurs abdominales, nausées, vomissements			x
Albuminurie (protéines dans l'urine): gonflement des chevilles, des mains, de l'abdomen ou du visage		x	
Réaction allergique: difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			x
Cystite hémorragique (inflammation de la vessie): douleur, inconfort ou sensation de brûlure en urinant, présence de sang dans l'urine		x	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hépatite (inflammation du foie), dommages au foie : fièvre, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, urine foncée, selles claires, douleurs articulaires, jaunisse		X	
Hypogonadisme chez les hommes (le corps ne produit pas assez de testostérone): seins qui grossissent, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de la fertilité		X	
Hypothyroïdie (glande thyroïde sous-active): fatigue, sensibilité au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids, gonflement du visage, modification de la voix, faiblesse musculaire		X	
Opacité du cristallin (cristallin de l'œil qui se brouille): perte de vision, vision floue ou double, halos de lumière, problèmes avec les lumières vives, couleurs délavées		X	
Leucopénie (faible nombre de globules blancs): lésions dans la bouche ou sur la peau, mal de gorge, toux, difficulté à respirer, étourdissements, fièvre, frissons, sueurs, courbatures		X	
Anémie (diminution des globules rouges): peau pâle et fatigue		X	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines): ecchymoses et saignements		X	
Maculopathie (maladie de la partie centrale de la rétine appelée macula): perte de vision, distorsion de l'image, point au centre du champ de vision		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Toxicité neurologique et lésions cérébrales: maux de têtes sévères, difficulté à parler ou à articuler, perte de coordination musculaire, perte d'équilibre, troubles du mouvement et de la coordination, déficience mentale, confusion			x
Macrokystes ovariens (sacs remplis de liquide sur les ovaires): irrégularité menstruelle, ballonnements, douleurs abdominales/pelviennes basses, douleurs dans le bas du dos, saignements vaginaux		x	
Rétinopathie toxique: perte de vision, diminution de la vision des couleurs, difficulté à lire		x	
Temps de saignement prolongé en cas de blessure ou de chirurgie		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conservez dans l'emballage d'origine à température ambiante (15-30°C).

Tenez hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas après la date de péremption inscrite sur la boîte et le flacon après EXP.

Ne jetez aucun médicament dans l'évier, les toilettes ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de LYSODREN:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site web du fabricant (www.hra-pharma-rare-diseases.com).

Le présent dépliant a été rédigé par HRA Pharma Rare Diseases.

Dernière révision: 27 décembre 2024