



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Résumé EPAR à l'intention du public

---

# Lysodren

## mitotane

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Lysodren. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Lysodren.

### Qu'est-ce que Lysodren?

Lysodren est un médicament qui contient le principe actif mitotane. Il est disponible sous la forme de comprimés (500 mg).

### Dans quel cas Lysodren est-il utilisé?

Lysodren est utilisé dans le traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien avancé (cancer de la couche externe de la glande surrénale). Il est utilisé lorsque le cancer est non résécable (ne peut être retiré chirurgicalement), métastatique (s'est étendu à d'autres parties de l'organisme), ou suite à une rechute (le cancer est revenu après un traitement).

En raison du faible nombre de patients souffrant de corticosurrénaalome, cette maladie est considérée comme « rare », et Lysodren a été désigné « médicament orphelin » (médicament utilisé dans les maladies rares) le 12 juin 2002.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

### Comment Lysodren est-il utilisé?

Le traitement par Lysodren doit être initié et suivi par un spécialiste expérimenté. La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 2 à 3 g par jour, répartis en deux ou trois prises, avec des repas à base d'aliments gras. Une dose initiale de 4 à 6 g par jour peut être administrée aux patients chez lesquels il est urgent de contrôler un syndrome de Cushing (ensemble de symptômes liés au cancer de



la glande surrénale causés par des niveaux hormonaux élevés). La dose est ensuite augmentée de manière progressive jusqu'à atteindre la dose donnant les meilleurs résultats, sans provoquer d'effets indésirables inacceptables. Les niveaux de principe actif dans le sang doivent être surveillés fréquemment, sachant que la dose cible finale doit se situer entre 14 et 20 mg par litre.

Cette dose est généralement atteinte dans un délai de 3 à 5 mois. Les doses supérieures à 20 mg/l peuvent provoquer des effets indésirables sévères sans augmenter l'efficacité du médicament. La dose peut être réduite ou le traitement interrompu si le patient ressent des effets indésirables. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bénéfice. En l'absence d'amélioration des symptômes au bout de trois mois de traitement à la dose optimale, le traitement doit être interrompu.

Les informations disponibles sur l'utilisation de Lysodren chez l'enfant sont limitées mais une dose initiale quotidienne de 1,5 à 3,5 g par mètre carré de surface corporelle (calculée à l'aide du poids et de la taille de l'enfant) est recommandée.

Lysodren n'est pas recommandé chez les patients ayant une atteinte hépatique ou rénale sévère, et doit être utilisé avec précaution chez ceux ayant une atteinte hépatique ou rénale légère à modérée. Le médicament doit également être utilisé avec prudence chez les patients âgés, avec une surveillance fréquente des niveaux sanguins.

Les patients traités avec Lysodren doivent recevoir la « Carte patient Lysodren » et la porter sur eux afin d'informer les professionnels de la santé (médecins et infirmières par exemple), en cas d'urgence, qu'ils prennent ce médicament.

## **Comment Lysodren agit-il?**

Le cortex de la glande surrénale produit des hormones stéroïdes. Lorsqu'un cancer se développe dans cette région, la production de ces hormones peut augmenter, ce qui provoque les symptômes de la maladie. Selon l'hypothèse communément admise, le principe actif de Lysodren, le mitotane, agit en empêchant les cellules de la glande surrénale de fonctionner correctement, en endommageant leurs mitochondries (les composants qui produisent de l'énergie), ce qui diminue la production de certaines hormones stéroïdes. Il peut également modifier la dégradation de ces hormones. Ensemble, ces effets réduisent les niveaux d'hormones dans l'organisme, ce qui améliore les symptômes de la maladie.

## **Quelles études ont été menées sur Lysodren?**

Le principe actif de Lysodren, le mitotane, étant un médicament bien connu, utilisé dans le traitement du carcinome corticosurrénalien en Europe depuis 1959, le laboratoire a présenté des informations déjà publiées afin de justifier sa demande pour Lysodren.

Il a présenté les résultats de 220 études publiées depuis 1990 sur l'utilisation du médicament dans le traitement du carcinome corticosurrénalien métastatique non résecable. Ces études portaient sur plus de 500 adultes et enfants, traités par mitotane pendant des durées variables, seul ou en association avec d'autres anticancéreux. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité de ces études incluaient: la durée de survie, la réduction de la taille de la tumeur et le temps passé sans aucun symptôme de la maladie.

## **Quel est le bénéfice démontré par Lysodren au cours des études?**

Globalement, les études suggèrent que Lysodren pourrait être bénéfique aux patients présentant un carcinome corticosurrénalien avancé, en augmentant la durée de survie (de plus de cinq ans dans quelques cas) et en provoquant la réduction ou la stabilisation de la taille de la tumeur chez 20 à 30% des patients. Il diminue également les symptômes de la maladie, notamment chez les patients dont le

cancer générerait des taux hormonaux élevés. Les données étaient insuffisantes pour justifier son utilisation en association à d'autres médicaments anticancéreux. Les informations disponibles sur l'utilisation du mitotane chez l'enfant étaient limitées mais, globalement, les enfants ont connu une rémission de sept mois en moyenne lorsqu'ils prenaient ce médicament.

## **Quel est le risque associé à l'utilisation de Lysodren?**

Les effets indésirables les plus courants sous Lysodren (observés chez plus de 1 patient sur 10) sont les suivants: augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques, de cholestérol et de triglycérides (un type de graisse), leucopénie (faible taux de globules blancs), temps de saignement prolongé, ataxie (difficulté à coordonner les mouvements), paresthésie (sensations anormales comme des fourmillements et des picotements), vertiges (sensation d'être animé d'un mouvement circulaire), somnolence, mucosite (inflammation des muqueuses, comme les membranes tapissant l'intérieur de la bouche), vomissements, diarrhées, nausées (mal au cœur), troubles épigastriques (inconfort au niveau de l'estomac), irritation cutanée, myasthénie (faiblesse musculaire), insuffisance surrénale (réduction de l'activité de la glande surrénale), anorexie (perte d'appétit), asthénie (faiblesse), gynécomastie (augmentation mammaire) et confusion. Pour avoir le détail de tous les effets indésirables observés lors de l'utilisation de Lysodren, voir la notice.

Lysodren ne doit pas être employé chez les personnes qui présentent une hypersensibilité (allergie) au mitotane ou à l'un des excipients. Il ne doit pas être utilisé chez les patientes qui allaitent ou chez les sujets traités par spironolactone (un diurétique).

## **Pourquoi Lysodren a-t-il été approuvé?**

Le comité CHMP a estimé que les bénéfices de Lysodren sont supérieurs à ses risques dans le traitement du carcinome corticosurrénalien avancé, mais a noté que l'effet de Lysodren n'avait pas été établi sur le carcinome corticosurrénalien ne produisant pas de taux élevés d'hormones stéroïdes. Le CHMP a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Lysodren.

## **Autres informations relatives à Lysodren**

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne pour Lysodren le 28 avril 2004.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Lysodren est disponible sur le site web de l'Agence, à l'adresse: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

L'EPAR complet relatif à Lysodren est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Lysodren, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière mise à jour du présent résumé: 07-2013.