

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lysodren 500 mg, comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de mitotane.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, biconvexes avec une barre de cassure.

Ils sont sécables d'un côté et portent la marque « BL » sur « L1 » de l'autre côté.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant). (CCS)

L'efficacité de Lysodren sur le carcinome corticosurrénalien non fonctionnel n'est pas établie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un spécialiste expérimenté.

#### Posologie

Chez l'adulte la dose initiale est de 2 à 3 g de Lysodren par jour, et doit être augmentée progressivement (par exemple toutes les deux semaines) jusqu'à ce que la concentration plasmatique de mitotane atteigne l'index thérapeutique de 14 à 20 mg/L.

S'il faut contrôler de façon urgente les symptômes d'un syndrome de Cushing, il peut être nécessaire d'initier le traitement à des doses de 4 à 6 g par jour et d'augmenter la dose journalière plus rapidement (par exemple toutes les semaines). Il n'est généralement pas recommandé de commencer le traitement à des doses supérieures à 6 g par jour.

#### *Ajustement posologique, surveillance et arrêt de traitement*

L'ajustement posologique est destiné à atteindre un index thérapeutique (correspondant à des concentrations plasmatiques de mitotane comprises entre 14 et 20 mg/L), qui assure une utilisation optimale de Lysodren avec une sécurité d'emploi acceptable. Certaines données suggèrent qu'un taux plasmatique de mitotane supérieure à 14 mg/L pourrait améliorer l'efficacité (voir rubrique 5.1). Des concentrations plasmatiques de mitotane supérieures à 20mg/L peuvent être associées à des effets indésirables graves, y compris une toxicité neurologique, et n'offrent pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité, ce seuil ne devrait donc pas être dépassé. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être régulièrement contrôlées pour ajuster la posologie de Lysodren et éviter d'atteindre les niveaux toxiques. Pour plus d'informations sur ce dosage sanguin, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir rubrique 7).

La posologie doit être ajustée individuellement en fonction des concentrations plasmatiques de mitotane et de la tolérance clinique de façon à ce que les concentrations plasmatiques de mitotane atteignent l'index thérapeutique de 14 à 20 mg/L. La concentration plasmatique cible est

habituellement atteinte au bout d'une période de 3 à 5 mois.

Il est recommandé d'effectuer des dosages plasmatiques de mitotane après chaque ajustement posologique et à intervalles rapprochés (par exemple tous les 15 jours) jusqu'à ce que la dose d'entretien optimale soit établie. Il est conseillé d'effectuer une surveillance plus fréquente (par exemple chaque semaine) lorsque la dose initiale était élevée. Lors des ajustements posologiques, il est nécessaire de tenir compte du fait que les modifications de dose n'entraînent pas de changement immédiat des concentrations plasmatiques de mitotane (voir rubrique 4.4). En outre, compte tenu de l'accumulation tissulaire, il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations plasmatiques de mitotane (par exemple une fois par mois) lorsque la dose d'entretien a été atteinte.

Une surveillance régulière (par exemple tous les deux mois) des concentrations plasmatiques de mitotane est également nécessaire en cas d'interruption du traitement. Celui-ci peut être repris lorsque les concentrations plasmatiques de mitotane sont comprises entre 14 et 20 mg/L. Compte tenu de la demi-vie prolongée du mitotane, des concentrations plasmatiques significatives peuvent persister plusieurs semaines après l'interruption du traitement.

En cas d'effet indésirable grave, en particulier neurologique, on peut être amené à interrompre temporairement le traitement par mitotane. Si l'effet indésirable est de moindre intensité, la dose doit être réduite de façon à atteindre la dose maximale tolérée.

Le traitement par Lysodren doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bénéfice clinique. En l'absence de bénéfice clinique au bout de 3 mois à la dose optimale, le traitement doit être définitivement interrompu.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

L'expérience chez l'enfant est limitée.

La dose de mitotane utilisable en pédiatrie n'est pas clairement définie, mais elle paraît équivalente à celle utilisée chez l'adulte après correction de la surface corporelle.

Le traitement doit être initié à la dose de 1,5 à 3,5 g/m<sup>2</sup>/jour afin d'atteindre 4 g/m<sup>2</sup>/jour. Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées de la même façon que chez l'adulte en étant particulièrement vigilant lorsque celles-ci atteignent le niveau de 10 mg/L car une augmentation rapide des taux plasmatiques peut être alors observée.

La dose peut être réduite au bout de 2 à 3 mois selon les concentrations plasmatiques de mitotane ou en cas d'intolérance sévère.

#### *Atteinte hépatique*

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte hépatique, de sorte que les données sont insuffisantes pour faire des recommandations de dose chez ces patients. Le mitotane étant métabolisé principalement par le foie, on peut s'attendre à ce que la concentration plasmatique du mitotane soit augmentée en cas d'insuffisance hépatique. Il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique de légère à modérée, la prudence est recommandée et une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

#### *Atteinte rénale*

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte rénale, de sorte qu'il n'est pas possible de faire des recommandations de dose chez ces patients. Il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance rénale sévère, et la prudence est de mise en cas d'atteinte rénale minime ou modérée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez les patients âgés de sorte qu'il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients. La prudence est recommandée et des mesures fréquentes de la concentration plasmatique du mitotane sont particulièrement recommandées chez ces patients.

### Mode d'administration

La dose journalière totale doit être répartie en deux ou trois prises en fonction du patient. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau au cours de repas riches en graisses (voir rubrique 4.5). On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de comprimés abimés. Le personnel soignant doit être prévenu de porter des gants jetables pour manipuler les comprimés.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Utilisation concomitante avec la spironolactone (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*Avant d'instaurer le traitement* : la résection chirurgicale du tissu tumoral et des grandes lésions métastatiques doit être la plus large possible avant d'instaurer le traitement par mitotane afin de limiter le risque d'infarctus ou d'hémorragie tumorale en cas d'effet cytotoxique rapide du mitotane.

*Risque d'insuffisance surrénale* : tous les patients avec une tumeur non fonctionnelle et 75% des patients avec une tumeur fonctionnelle vont présenter des signes d'insuffisance surrénale. Par conséquent, un traitement substitutif en glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire chez ces patients. Dans la mesure où le mitotane augmente les concentrations plasmatiques des protéines de liaison des stéroïdes, il est nécessaire de mesurer le cortisol libre et la corticotrophine (ACTH) pour un ajustement optimal des doses substitutives de glucocorticoïdes (voir rubrique 4.8). L'insuffisance en glucocorticoïdes est plus fréquente, mais l'insuffisance en minéralocorticoïdes peut également être associée et la substitution des stéroïdes peut devoir être adaptée en conséquence.

*Choc, traumatisme sévère, infection* : le mitotane doit être temporairement interrompu au cours d'un état de choc, après un traumatisme ou au cours d'une infection grave, car son action principale est la suppression de la sécrétion surrénalienne. En conséquence, il faut administrer un traitement substitutif en glucocorticoïdes, car la reprise de la sécrétion surrénalienne peut ne pas être immédiate. En raison du risque accru d'insuffisance surrénale aiguë, il faut expliquer au patient qu'il doit contacter immédiatement son médecin en cas de traumatisme, d'infection, ou de toute autre maladie intercurrente. Les patients doivent porter sur eux la Carte Patient Lysodren fournie avec la notice, indiquant qu'ils sont susceptibles de présenter une insuffisance surrénale et, qu'en cas d'urgence, des mesures adaptées doivent être prises.

*Suivi des concentrations plasmatiques de mitotane* : les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du mitotane, en particulier dans les cas où l'administration de doses initiales élevées est considérée comme nécessaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose pour atteindre l'index thérapeutique situé entre 14 et 20 mg/L et éviter des effets indésirables spécifiques (voir rubrique 4.2). Pour plus d'informations sur ce dosage sanguin, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir rubrique 7).

*Atteinte hépatique ou rénale* : il n'y a pas assez de données pour recommander l'emploi du mitotane chez les patients présentant une atteinte hépatique ou rénale sévère. Chez les patients ayant une atteinte hépatique ou rénale légère à modérée, l'administration de mitotane doit être effectuée avec précaution et la surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane est particulièrement recommandée (voir rubrique 4.2).

Une hépatotoxicité a été observée chez les patients traités par mitotane. Des cas de lésion du foie (hépatocellulaire, cholestatique et combinée) et d'hépatite auto-immune ont été observés. Des tests de la fonction hépatique (taux d'alanine transaminase [ALT], d'aspartate transaminase [AST], de bilirubine, et de phosphatase alcaline [ALP]) doivent être réalisés périodiquement, particulièrement au cours des premiers mois de traitement ou quand il est nécessaire d'augmenter la dose. Si les taux d'AST et/ou d'ALT sont supérieurs > 5 ULN, ou l'ALP ou la bilirubine > 2 ULN, il existe un risque de lésion ou d'insuffisance hépatique. Dans ce cas, le traitement par Lysodren doit être interrompu. Le traitement peut être repris à la discrétion du médecin en fonction de la sévérité de l'événement ainsi que de l'état clinique du patient.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Quelle que soit la posologie de Lysodren, les triglycérides doivent être surveillés régulièrement, en particulier chez les patients présentant ou à risque de présenter une dyslipidémie (tel qu'un syndrome métabolique, un abus d'alcool, un régime alimentaire riche en graisses, etc.) Un traitement hypotriglycémiant et l'arrêt de Lysodren peuvent être envisagés en cas d'hypertriglycémie sévère, car il s'agit d'une cause potentielle de pancréatite aiguë.

*Accumulation tissulaire du mitotane* : le tissu adipeux peut agir comme un réservoir de mitotane, prolongeant sa demi-vie et pouvant conduire à une accumulation du mitotane. Par conséquent, malgré une posologie constante, les concentrations de mitotane peuvent augmenter. La surveillance régulière (par exemple tous les deux mois) des concentrations plasmatiques de mitotane est donc nécessaire après l'interruption du traitement car un relargage prolongé du mitotane est possible. La prudence et une étroite surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane sont fortement recommandées pour le traitement des patients en surpoids et chez les patients ayant récemment perdu du poids.

*Atteintes du système nerveux central* : l'administration prolongée et continue de fortes doses de mitotane peut conduire à des lésions cérébrales réversibles avec atteinte fonctionnelle. Il faut rechercher régulièrement des troubles du comportement et des troubles neurologiques, particulièrement lorsque les concentrations plasmatiques du mitotane dépassent 20 mg/L (voir rubrique 4.8).

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : toutes les lignées sanguines peuvent être affectées par un traitement par mitotane. Des leucopénies (y compris des neutropénies), des anémies et des thrombocytopénies ont fréquemment été rapportées pendant un traitement par mitotane (voir rubrique 4.8). La numération des globules rouges, des globules blancs et le taux de plaquettes doivent être surveillés pendant un traitement par mitotane.

*Temps de saignement* : il a été observé un allongement du temps de saignement chez des patients traités par le mitotane. Chez certains patients, le temps de saignement in vitro peut être normal mais avec une agrégation plaquettaire pathologique induite par l'adénosine diphosphate (ADP). Cela doit être pris en compte en cas de geste chirurgical (voir rubrique 4.8).

*Anticoagulants de type warfarine et coumarine* : quand le mitotane est administré à des patients sous anticoagulants coumariniques, un suivi rapproché des patients est nécessaire pour adapter les doses d'anticoagulants (voir rubrique 4.5).

*Substances métabolisées par le cytochrome P450 et en particulier par le cytochrome 3A4* : le mitotane est un inducteur enzymatique et doit donc être utilisé avec prudence en cas de prise simultanée de médicaments influencés par le métabolisme hépatique (voir rubrique 4.5).

*Femmes pré-ménopausées* : une incidence plus élevée de macrokystes ovariens bénins, souvent bilatéraux et multiples, a été observée dans cette population. Les macrokystes ovariens peuvent être symptomatiques (par exemple douleurs ou gênes pelviennes, saignements vaginaux ou troubles menstruels) ou asymptomatiques. Des cas isolés de kystes compliqués ont été signalés (torsion annexielle et rupture de kyste hémorragique). Une amélioration après l'interruption du mitotane a été observée. Les femmes doivent immédiatement demander conseil à un médecin si elles présentent des symptômes gynécologiques tels que des saignements ou des douleurs pelviennes. Une surveillance

régulière par échographie ovarienne est recommandée chez les femmes préménopausées traitées par mitotane.

Population pédiatrique : chez ces patients, on peut observer un retard neuropsychique lors du traitement par le mitotane. Il faut vérifier la fonction thyroïdienne pour dépister une éventuelle atteinte thyroïdienne liée au traitement par le mitotane.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*Spironolactone* : le mitotane ne doit pas être administré en même temps que la spironolactone dans la mesure où ce principe actif peut bloquer l'action du mitotane (voir rubrique 4.3).

*Anticoagulants de type warfarine et coumarine* : le mitotane accélère le métabolisme de la warfarine par induction enzymatique microsomiale hépatique, conduisant à une augmentation des doses efficaces de warfarine. En conséquence, un suivi étroit des patients est nécessaire pour adapter les doses d'anticoagulants coumariniques lors de l'administration simultanée de mitotane.

*Substances métabolisées via le cytochrome P450* : le mitotane a un effet inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450. Les concentrations plasmatiques des substances métabolisées via le cytochrome P450 peuvent donc être modifiées. En l'absence d'information sur les isoenzymes du cytochrome P450 spécifiquement impliquées, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des substances métabolisées par cette voie, telles que, entre autres, les anticonvulsivants, la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et le Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il a été notamment démontré que le mitotane a un effet inducteur sur le cytochrome 3A4. En conséquence, les concentrations plasmatiques des substances métabolisées via le cytochrome 3A4 peuvent être modifiées. Il faut être prudent lors de la coprescription de substances actives métabolisées par cette voie, parmi lesquelles, entre autres, le sunitinib, l'étoposide et le midazolam et la dose doit être ajustée de manière appropriée en cas de coadministration avec le mitotane. L'induction enzymatique est susceptible de persister après l'arrêt du traitement par le mitotane.

*Médicaments actifs sur le système nerveux central* : à concentration élevée, le mitotane peut entraîner des effets indésirables neurologiques (voir rubrique 4.8). Bien qu'on ne dispose pas d'information spécifique sur les interactions pharmacodynamiques au niveau du système nerveux central, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des produits ayant un effet dépresseur central.

*Aliments riches en graisses* : les données obtenues avec diverses formulations de mitotane suggèrent que l'absorption du mitotane est accrue par l'administration simultanée de nourriture riche en graisses (voir rubrique 5.2).

*Protéines de liaison des hormones* : le mitotane augmente la concentration plasmatique des protéines de liaison des hormones (comme la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) et la Corticosteroid-binding globulin (CBG)). Cela doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats des dosages hormonaux et pourrait entraîner une gynécomastie.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données obtenues à partir d'un nombre limité de grossesses révèlent des anomalies des glandes surrénales chez le fœtus après exposition au mitotane. Le mitotane a été détecté dans le cordon ombilical. Les femmes enceintes doivent être informées d'un risque potentiel pour le fœtus. Il n'y a pas eu d'études de reproduction chez l'animal avec le mitotane. Des études animales avec des substances similaires ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Lysodren n'est pas recommandé 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 contraception efficace pendant le traitement et après l'interruption du traitement tant que des concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables, ce qui peut prendre plusieurs mois. Il faut prendre en compte l'élimination prolongée de mitotane après interruption du Lysodren (voir rubrique 5.2).

### Allaitement

Le mitotane étant lipophile, il est vraisemblablement excrété dans le lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, l'allaitement est contre-indiqué lors du traitement par le mitotane (voir rubrique 4.3) et après l'interruption du traitement tant que des concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Lysodren a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients ambulatoires doivent être mis en garde de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Les données de sécurité sont issues de la littérature (études rétrospectives principalement). Au moins un effet indésirable a été rapporté chez plus de 80 % des patients traités par mitotane. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par système/organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Classification par systèmes/organes	Effet indésirable (fréquence)		
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Infections et infestations</i>			Infection opportuniste
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Leucopénie Allongement du temps de saignement	Anémie Thrombopénie	
<i>Troubles du système immunitaire</i>			Réactions d'hypersensibilité
<i>Affections endocriniennes</i>	Insuffisance surrénale		Dysthyroïdie Hypogonadisme (chez les hommes)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit Hypercholestérolémie Hypertriglycéridémie		Hypouricémie
<i>Affections psychiatriques</i>	Etat de confusion		
<i>Affections du système nerveux</i>	Ataxie Paresthésie Vertiges Somnolence	Altération mentale Polynévrite Troubles de la motricité Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre
<i>Affections oculaires</i>			Maculopathie Toxicité rétinienne Diplopie

Classification par systèmes/organes	Effet indésirable (fréquence)		
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
			Opacités du cristallin Altération de la vue Vision floue
<i>Affections vasculaires</i>			Hypertension Hypotension orthostatique Bouffées de chaleur
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Inflammation de la muqueuse Vomissements Diarrhée Nausée Inconfort épigastrique		Hypersialorrhée Dysgueusie Dyspepsie
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Augmentation des enzymes hépatiques	Hépatite auto-immune	Lésions hépatiques (hépatocellulaires / cholestatiques / mixtes)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Éruption cutanée		Prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Faiblesse musculaire		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Cystite hémorragique Hématurie Protéinurie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Gynécomastie		Macrokystes ovariens
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie		Fièvre Douleurs diffuses
<i>Investigations</i>	Augmentation de la cholestérolémie Augmentation des triglycérides plasmatiques		Baisse de l'uricémie Diminution de l'androstènedione sanguine (chez les femmes) Diminution de la testostérone sanguine (chez les femmes) Augmentation de la globuline liée aux hormones sexuelles Diminution de la testostérone libre sanguine (chez les hommes) Augmentation de la globuline liant les corticostéroïdes Augmentation de la globuline liant thyroxine

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les anomalies gastro-intestinales sont les plus fréquemment rapportées (10 à 100 % des patients) et sont réversibles avec la diminution de la dose. Certains effets (anorexie) peuvent traduire une atteinte neurologique centrale débutante.

Les effets indésirables neurologiques surviennent chez environ 40 % des patients. D'autres effets neurologiques centraux ont été rapportés dans la littérature comme des troubles de la mémoire, une agressivité, un syndrome vestibulaire central, une dysarthrie, un syndrome de Parkinson. Les effets indésirables graves semblent liés à la dose cumulée de mitotane et risquent d'apparaître quand la concentration plasmatique de mitotane est de 20 mg/L ou plus. À des doses élevées et après une utilisation prolongée, une atteinte du système nerveux central peut apparaître. Les effets indésirables neurologiques sont réversibles à l'arrêt du traitement et avec la diminution des concentrations plasmatiques de mitotane (voir rubrique 4.4).

Des éruptions cutanées ont été rapportées dans 5 à 25 % des patients et ne semblent pas liées à la dose.

Une leucopénie a été rapportée chez 8 à 12 % des patients. Il est fréquent (90 % des cas) d'observer un allongement du temps de saignement : bien que le mécanisme soit inconnu et que la relation avec le mitotane ou la maladie sous-jacente soit incertaine, il faut en tenir compte lorsqu'un acte chirurgical est prévu.

Les enzymes hépatiques (gamma-GT, aminotransférase, phosphatases alcalines) sont fréquemment augmentées. Les taux d'enzymes hépatiques se normalisent habituellement quand la dose de mitotane est diminuée, ou le traitement par mitotane est suspendu ou arrêté. Cependant, une hépatite auto-immune a été rapportée chez 7 % des patients sans autre information sur le mécanisme. De très rares cas graves de lésions hépatiques (insuffisance hépatique aigüe et encéphalopathie hépatique) ont été observés.

Hypogonadisme : un hypogonadisme chez les hommes (avec des symptômes tels que gynécomastie, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de la fertilité) a été décrit.

#### *Femmes pré ménopausées*

Des macrokystes ovariens bénins (asymptomatiques ou accompagnés de symptômes tels que des douleurs pelviennes, des saignements vaginaux, des troubles menstruels) ont été décrits.

#### Population pédiatrique

Un retard neuropsychique peut s'observer au cours du traitement par le mitotane. Dans ces cas il faut explorer la fonction thyroïdienne pour rechercher une éventuelle atteinte thyroïdienne liée au traitement par le mitotane. Une hypothyroïdie et un retard de croissance peuvent être observés. Un cas d'encéphalopathie a été observé chez un patient pédiatrique cinq mois après l'initiation du traitement ; ce cas a été considéré comme étant associé à un taux plasmatique élevé de mitotane à 34,5 mg/L. Six mois plus tard, les taux plasmatiques en mitotane étaient indétectables et le patient s'est cliniquement rétabli.

Des effets de type œstrogénique (tels que gynécomastie chez les hommes et développement des seins et/ou saignements vaginaux chez les femmes) ont été observés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Un surdosage en mitotane peut entraîner une atteinte neurologique centrale surtout si la concentration plasmatique de mitotane est supérieure à 20 mg/L. Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage par le mitotane. L'interruption temporaire de Lysodren doit être envisagée. Il faut suivre attentivement le patient, en sachant que les atteintes sont réversibles, mais que le retour à la normale peut prendre des semaines étant donné la longue demi-vie et le caractère lipophile du mitotane. Les autres effets doivent être traités symptomatiquement. En raison de son caractère lipophile, le mitotane n'est probablement pas dialysable.

Il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles des concentrations plasmatiques de mitotane (par exemple deux fois par mois) chez les patients présentant un risque de surdosage (par exemple en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, chez les patients obèses ou ayant présenté une récente perte de poids).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX23.

#### Mécanisme d'action

Le 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 disponibles suggèrent que le mitotane modifie le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement la sécrétion du cortex surrénalien. L'administration de mitotane modifie le métabolisme extra-surrénalien chez l'homme, conduisant à une baisse des 17-hydroxy corticostéroïdes mesurables, même sans diminution des corticostéroïdes plasmatiques. Le mitotane semble accroître la formation de 6-beta-hydroxyl cholestérol.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Le mitotane n'a pas été étudié dans le cadre d'un programme de développement clinique. Les données cliniques disponibles proviennent en grande partie de données publiées obtenues chez des patients ayant un carcinome corticosurrénalien inopérable ou métastasé. En termes de survie globale, quatre études ont conclu que le mitotane n'augmente pas le taux de survie, tandis que cinq autres ont rapporté une augmentation de la survie. Parmi ces dernières, trois ont montré une augmentation de la survie seulement chez les patients dont la concentration plasmatique de mitotane était supérieure à 14 mg/L.

Les taux plasmatiques du mitotane et les relations possibles avec son efficacité ont été étudiés dans l'essai FIRM ACT, une étude multicentrique prospective randomisée, contrôlée, de type ouvert, avec groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité de l'étoposide, de la doxorubicine et du cisplatine plus mitotane (EDP/M) à celle de la streptozotocine plus mitotane (Sz/M) en tant que traitement de première intention chez 304 patients. L'analyse des patients qui ont atteint des taux de mitotane  $\geq 14$  mg/L au moins une fois en 6 mois par rapport aux patients dont les taux de mitotane étaient  $< 14$  mg/L semble indiquer que les patients avec des taux plasmatiques de mitotane  $\geq 14$  mg/L pourraient présenter une amélioration du taux de contrôle de la maladie (62,9 % versus 33,5 % ;  $p < 0,0001$ ). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car l'examen des effets du mitotane n'était pas le principal critère d'efficacité de l'étude.

De plus, le mitotane induit une insuffisance surrénale fonctionnelle qui conduit à la disparition du syndrome de Cushing chez les patients atteints d'un carcinome corticosurrénalien sécrétant et qui nécessite une hormonothérapie substitutive.

#### Population pédiatrique

Les données cliniques proviennent essentiellement d'une étude clinique prospective (n=24 patients) chez des enfants et des adolescents âgés lors du diagnostic de 5 mois à 16 ans (âge moyen 4 ans) atteints d'une tumeur primaire non opérable, d'une récurrence tumorale ou d'un cancer métastasé ; la plupart de ces enfants (75 %) présentaient des symptômes endocriniens.

Le mitotane était donné seul, ou en association avec une chimiothérapie avec des agents divers.

Globalement, la durée de rémission était de 7 mois (2 à 16 mois). Une récurrence était observée chez 40 % des enfants ; le taux de survie à 5 ans était de 49 %.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Au cours d'une étude chez 8 patients atteints de carcinome corticosurrénalien traités par 2 à 3 g de

mitotane par jour, il a été observé une corrélation hautement significative entre la concentration plasmatique de mitotane et la dose totale de mitotane. La concentration plasmatique de mitotane recherchée (14 mg/L) était atteinte chez tous les patients en 3 à 5 mois et la dose totale cumulative de mitotane était comprise entre 283 et 387 g (valeur médiane : 363 g). Le seuil de 20 mg/L était atteint pour des quantités cumulées de mitotane d'environ 500 g. Dans une autre étude, 3 patients atteints de carcinome corticosurrénalien ont reçu Lysodren selon un protocole précis permettant l'introduction rapide d'une dose élevée si le produit était bien supporté : 3 g (en 3 prises) au jour 1 ; 4,5 g au jour 2 ; 6 g au jour 3 ; 7,5 g au jour 4 ; et 9 g au jour 5. Cette dose de Lysodren était maintenue ou diminuée en fonction des effets indésirables et du mitotane plasmatique. Il existait une corrélation linéaire positive entre la dose cumulée de Lysodren et les concentrations plasmatiques de mitotane. Chez deux des 3 patients, des valeurs plasmatiques de plus de 14 mg/L ont été atteintes en 15 jours et chez un d'entre eux, des niveaux supérieurs à 20 mg/L ont été atteints en 30 jours environ. En outre, dans les deux études, chez certains patients les concentrations plasmatiques de mitotane ont continué à s'élever malgré le maintien ou la baisse de la dose journalière de mitotane.

#### Distribution

Les données d'autopsie de patients indiquent que le mitotane est retrouvé dans la plupart des tissus de l'organisme, le tissu adipeux étant le site principal d'accumulation.

#### Biotransformation

Des études du métabolisme du mitotane faites chez l'homme indiquent que l'acide correspondant, 1,1-(*o,p'*-dichlorodiphényl) acide acétique (*o,p'*-DDA), est le métabolite circulant principal, avec des quantités plus faibles de l'analogue 1,1-(*o,p'*-dichlorodiphényl)-2,2 dichloroéthène (*o,p'*-DDE) du mitotane. Il n'a pas été retrouvé de mitotane non métabolisé dans la bile ou les urines ; dans celles-ci prédomine l' *o,p'*-DDA ainsi que plusieurs métabolites hydroxylés.

Pour l'induction avec le cytochrome P450, voir rubrique 4.5.

#### Élimination

Après administration intraveineuse, 25 % de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans les 24 heures. À l'arrêt du traitement, le mitotane est lentement relargué des sites de stockage graisseux, expliquant une demi-vie terminale de 18 à 159 jours.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques concernant la toxicité générale du mitotane sont limitées.

Il n'a pas été fait d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction avec le mitotane. Toutefois, le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) et les analogues biphénylés polychlorés sont connus pour avoir des effets délétères sur la fertilité, la grossesse et le développement, et on peut s'attendre à ce que le mitotane ait aussi ces effets.

Le potentiel génotoxique et carcinogénétique du mitotane n'a pas été étudié.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Macrogol 3350  
Silice colloïdale anhydre.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

*Après ouverture* : 1 an

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en HDPE blanc opaque, avec filetage du goulot, contenant 100 comprimés. Boîte de 1 flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce médicament ne doit être manipulé que par le/la patient(e) et le personnel soignant, et en aucun cas par une femme enceinte. Le personnel soignant doit porter des gants jetables pour manipuler les comprimés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4  
08038 Barcelone  
Espagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/273/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 avril 2004  
Date de dernier renouvellement : 25 mars 2009

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

### **Latina Pharma S.p.A.**

Via Murillo, 7  
04013 Sermoneta (LT)  
Italie

ou

### **Centre Spécialités Pharmaceutiques**

76-78, avenue du Midi  
63800 Cournon d'Auvergne  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTUI CARTON  
ÉTIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lysodren 500 mg comprimés  
mitotane

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 500 mg de mitotane.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé.  
Flacon de 100 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique.  
Ne doit être manipulé que par le patient, ou le personnel soignant portant des gants.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture : 1 an

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4  
08038 Barcelone  
Espagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/273/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lysodren (*Le Braille ne concerne que l'étui carton*)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### Lysodren 500 mg, comprimé mitotane

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Gardez toujours avec vous la Carte Patient Lysodren incluse à la fin de cette notice.**

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lysodren et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lysodren
3. Comment prendre Lysodren
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lysodren
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Lysodren et dans quel cas est-il utilisé

Lysodren est un médicament antitumoral qui contient la substance active mitotane.

Ce médicament est utilisé dans le traitement des tumeurs malignes non opérables, métastatiques ou récidivantes des glandes surrénales.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lysodren

##### Ne prenez jamais Lysodren

- si vous êtes allergique au mitotane ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traité(e) par Lysodren
- si vous êtes traité(e) par des médicaments contenant de la spironolactone (voir « Autres médicaments et Lysodren »).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Lysodren.

Vous devez informer votre médecin si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- si vous vous blessez (choc, traumatisme important), si vous avez une infection ou si vous êtes malade pendant que vous prenez Lysodren. Informez votre médecin immédiatement ; il pourra décider d'interrompre temporairement le traitement.
- si vous avez une maladie du foie : informez votre médecin si les signes et symptômes suivants d'une maladie du foie apparaissent alors que vous prenez Lysodren : démangeaisons, yeux ou peau jaunes, urines foncées et douleurs ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen. Votre médecin doit vous faire des analyses de sang afin de vérifier votre fonction hépatique avant et pendant le traitement par Lysodren, et quand il jugera que c'est utile. Votre médecin peut décider d'interrompre le traitement par Lysodren.
- si vous êtes atteint(e) d'une maladie grave des reins.

- si vous prenez un ou des médicaments mentionnés ci-dessous (voir « Autres médicaments et Lysodren »).
- si vous présentez des problèmes gynécologiques tels que des saignements vaginaux, des troubles menstruels et/ou des douleurs pelviennes.

Ce médicament ne doit pas être manipulé par d'autres personnes que le/la patient(e) et son personnel soignant, et particulièrement pas par des femmes enceintes. Le personnel soignant doit porter des gants jetables pour manipuler les comprimés.

### **Pendant le traitement avec Lysodren**

Lysodren peut temporairement diminuer la quantité d'hormones produites par votre glande surrénale (cortisol), mais votre médecin corrigera cette situation en prescrivant un traitement hormonal approprié (stéroïdes).

Lysodren peut provoquer un allongement de la durée habituelle des saignements. Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire pendant le traitement par Lysodren, votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier les risques de saignement prolongé.

Gardez toujours avec vous la Carte Patient Lysodren incluse à la fin de cette notice.

### **Autres médicaments et Lysodren**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Lysodren ne doit pas être utilisé en même temps que les médicaments contenant de la spironolactone qui sont souvent employés comme diurétiques pour le traitement de maladies cardiaques, hépatiques ou rénales.

Lysodren peut interférer avec différents médicaments. Vous devez donc informer votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant les substances suivantes :

- warfarine ou autres anticoagulants (fluidifiants du sang), utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins. La dose de votre anticoagulant peut nécessiter un ajustement.
- antiépileptiques
- la rifabutine ou la rifampicine, utilisées dans le traitement de la tuberculose
- la griséofulvine, utilisée dans le traitement d'infections fongiques
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- sunitinib, étoposide : pour traiter le cancer
- midazolam : utilisé comme sédatif

### **Lysodren avec des aliments et boissons**

Lysodren doit être pris de préférence au cours de repas contenant de la nourriture riche en graisses comme du lait, du chocolat, de l'huile.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Lysodren peut induire des malformations chez le fœtus. C'est pourquoi il faut toujours informer dès que possible votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, afin de savoir si vous devez arrêter ou continuer le traitement par Lysodren.

Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Lysodren et après avoir interrompu le traitement. Demandez conseil à votre médecin.

**En raison du risque d'effets indésirables graves pour votre bébé, vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par Lysodren et même après avoir interrompu le traitement. Demandez conseil à votre médecin.**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lysodren a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Demandez conseil à votre médecin.

### 3. Comment prendre Lysodren

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Posologie

Au début du traitement, la posologie usuelle pour les adultes est de 2 à 3 g (4 à 6 comprimés) par jour. Votre médecin peut choisir de commencer le traitement à des posologies plus élevées, par exemple 4 à 6 g (8 à 12 comprimés).

Afin de déterminer la meilleure dose pour le traitement de votre maladie, votre médecin pourra être amené à contrôler régulièrement la quantité de Lysodren qui se trouve dans votre sang. Votre médecin pourra décider d'arrêter Lysodren temporairement ou d'en diminuer la dose si vous avez des effets indésirables.

#### Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose journalière de départ est de 1,5 à 3,5 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle (la dose sera calculée par votre médecin en fonction du poids et de la taille de l'enfant). Les données disponibles sur cette tranche d'âges sont très limitées.

#### Méthode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours des repas riches en matières grasses. La dose totale journalière peut être administrée en deux ou trois prises.

#### Si vous avez pris plus de Lysodren que vous n'auriez dû

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez pris par accident plus de Lysodren que vous n'auriez dû ou si un enfant en a pris accidentellement.

#### Si vous oubliez de prendre Lysodren

Si vous avez oublié une dose de Lysodren, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Veillez informer votre médecin immédiatement** si vous ressentez un des effets suivants :

- insuffisance surrénale : fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, confusion
- anémie : pâleur cutanée, fatigabilité musculaire, essoufflement, vertiges, en particulier lors du lever
- dysfonctionnement hépatique : jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, nausées, diarrhée, fatigue, coloration sombre des urines
- troubles neurologiques : troubles de la motricité et de la coordination, sensations anormales comme fourmillements et picotements, perte de mémoire, difficulté à vous concentrer, difficulté à parler, vertiges

Ces symptômes peuvent révéler des complications pour lesquelles certaines mesures spécifiques peuvent être nécessaires.

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit :

- effets indésirables très fréquents : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- effets indésirables fréquents : peuvent affecter 1 à 10 patients sur 100
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### **Effets indésirables très fréquents**

- vomissements, nausées, diarrhée, douleurs abdominales
- baisse de l'appétit
- sensations anormales comme fourmillements et picotements
- troubles de la motricité et de la coordination, vertiges, état de confusion
- somnolence, fatigue, fatigabilité musculaire
- inflammation (rougeur, chaleur, douleur) des muqueuses, éruption cutanée
- troubles du sang (allongement du temps de saignement)
- augmentation du cholestérol, des triglycérides (graisses) et des enzymes hépatiques (lors des tests sanguins)
- diminution du nombre de globules blancs
- développement anormal de la poitrine chez l'homme
- insuffisance surrénale (peut causer de la fatigue, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, confusion)

### **Effets indésirables fréquents**

- sensations vertigineuses, céphalées
- troubles du système nerveux périphérique (association de troubles sensoriels, fatigabilité et atrophie musculaire, baisse des réflexes tendineux et symptômes vasomoteurs tels que sensation de chaleur du visage, troubles du sommeil et de la sudation)
- atteinte mentale (tel que perte de mémoire, difficulté à se concentrer)
- trouble de la motricité
- diminution des globules rouges (anémie, accompagnée de symptômes comme pâleur cutanée et fatigue), baisse des plaquettes sanguines (peut vous rendre plus susceptible aux hématomes et saignements)
- hépatite (auto-immune) (peut entraîner un jaunissement de la peau et des yeux, coloration sombre des urines)
- difficulté de coordination musculaire

### **Fréquence indéterminée**

- fièvre
- douleurs diffuses
- sensation de chaleur du visage, augmentation ou baisse de la pression artérielle, sensations vertigineuses au lever
- augmentation de la production de salive
- troubles oculaires : altération de la vue, vision floue, vision dédoublée, distorsion des images, reflets
- infection opportuniste
- dysfonctionnement hépatique (peut entraîner un jaunissement de la peau et des yeux, coloration sombre des urines)
- diminution de l'acide urique plasmatique
- inflammation de la vessie avec saignement
- présence de sang et/ou de protéines dans les urines
- trouble de l'équilibre
- altération du goût
- troubles digestifs
- macrokystes ovariens (avec ou sans symptômes tels que des douleurs pelviennes, des saignements vaginaux, des troubles menstruels)
- diminution de l'androstènedione (précurseur des hormones sexuelles) dans les analyses sanguines chez les femmes
- diminution de la testostérone (hormone sexuelle) dans les analyses sanguines chez les femmes
- augmentation de la globuline se liant aux hormones sexuelles (protéine qui lie les hormones sexuelles) dans les analyses sanguines
- augmentation de la globuline liant les corticostéroïdes

- augmentation de la globuline liant la thyroxine
- diminution de la testostérone libre (hormone sexuelle) dans les analyses sanguines chez les hommes
- hypogonadisme chez les hommes (avec des symptômes tels que surdéveloppement mammaire, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile, troubles de la fertilité)
- réactions allergiques (hypersensitivité), démangeaisons.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Chez les enfants et les adolescents, des problèmes thyroïdiens, neuropsychiques, de retards de croissance et un cas d'encéphalopathie ont été observés. En outre, certains signes de changements hormonaux (tels que le développement des seins chez les hommes et les saignements vaginaux et/ou le développement précoce des seins chez les femmes) ont été observés.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Lysodren**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver dans l'emballage d'origine. Après ouverture : 1 an.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Lysodren**

- La substance active est le mitotane. Chaque comprimé contient 500 mg de mitotane.
- Les autres composants sont l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline (E 460), le macrogol 3350 et la silice colloïdale anhydre.

### **Comment se présente Lysodren et contenu de l'emballage extérieur**

Lysodren est présenté sous forme de comprimés sécables blancs, biconvexes et arrondis. Lysodren est disponible en flacon de 100 comprimés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
 Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4  
 08038 Barcelone  
 Espagne  
 + 34 93 446 60 00

### **Fabricant**

**Latina Pharma S.p.A.**  
Via Murillo , 7  
04013 Sermoneta (LT)  
Italie

ou

**Centre Spécialités Pharmaceutiques**  
76-78, avenue du Midi  
63800 Cournon d’Auvergne  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d’information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>. Il existe aussi des liens vers d’autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l’UE/EEE sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments.

✂-----✂

**CARTE PATIENT LYSODREN**

<p><b>Je reçois un traitement par Lysodren (mitotane)</b></p> <p><b>Je suis à risque d’insuffisance surrénale</b></p> <p><b>Au cas où j’aurais besoin de soins d’urgence, il faut prendre les mesures préventives adaptées</b></p>	<p><b>Le nom de mon médecin est :</b> .....</p> <p><b>Téléphone :</b> .....</p> <p><b>Pour toute information sur le produit, contactez :</b> <b><i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i></b> <b><i>Tél. : + 34 93 446 60 00</i></b> <b><i><a href="mailto:medinfo-RD@esteve.com">medinfo-RD@esteve.com</a></i></b></p>
--	--