

Mitotane

LYSODREN®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

LYSODREN® est un agent cytotoxique surrénalien.

Présentation : comprimé de 500 mg. Présenté en flacon de 100 comprimés.

Caractéristiques :

- Médicament orphelin soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, oncologie, pédiatrie ou en médecine interne.
- Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.
- Conserver ce médicament à température ambiante, hors de portée des enfants, dans son flacon d'origine, au maximum 1 an après ouverture du flacon.

Indications

- Traitement symptomatique du **carcinome corticosurrénalien évolué** (non opérable, récidivant ou métastasé).

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

Interactions médicamenteuses

Contre-indication : association à la Spironolactone.

Risque d'interaction :

- avec les substrats du cytochrome P450 : anticonvulsivants, rifabutine, rifampicine, griséofulvine, Millepertuis...(Le mitotane est un inducteur enzymatique : voir la liste des substrats des cytochromes P450 dans le Dorosz)

- avec les anticoagulants de type warfarine et coumarine.

- Protéines de liaison des hormones : le mitotane augmente la concentration plasmatique des protéines de liaison des hormones (à prendre en compte lors des dosages hormonaux ; pourrait entraîner une gynécomastie).

Vaccins: vérifier l'absence de leucopénie.

Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte:

Initialement : **2 à 3 g par jour** répartis en 2 à 3 prises

Elle est augmentée progressivement sous contrôle plasmatique (par exemple toutes les 2 semaines) pour atteindre l'index thérapeutique de **14 à 20 mg/L**, si la tolérance clinique ou biologique le permet.

Posologie chez l'enfant ou l'adolescent :

Initialement : **1,5 - 3,5g/m²/jour**, répartis en 2 ou 3 prises.

Elle est augmentée progressivement pour atteindre **4 g/m²/jour**.

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

Ce traitement n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Prudence en cas d'insuffisance minime ou modérée.

Grossesse, allaitement

Ne pas prendre Lysodren® en cas de grossesse et d'allaitement. Utiliser une méthode de contraception efficace.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Toxicité neurologie : ataxie, paresthésie, confusion, vertiges, somnolence...	Examen neurologique régulier. Ne pas conduire de véhicule ou utiliser de machine. Survient généralement à doses élevées (concentration plasmatique >20mg/L). Effets réversibles à l'arrêt du traitement et avec la diminution des doses. Contactez le prescripteur.
Leucopénie	Surveillance de l'hémogramme. Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. <u>Si vomissement >1 par 24h</u> , arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le prescripteur.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Traitement anti-diarrhéique (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale. Diminution de la posologie à voir avec le prescripteur.
Eruptions cutanées	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Augmentation des enzymes hépatiques.	Surveillance hépatique. Voir avec le prescripteur pour une adaptation des doses voire un arrêt de traitement.
autres	Gynécomastie, hépatites auto-immunes, augmentation du temps de saignement. Augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides. Troubles visuels, myasthénie


Un **traitement substitutif en glucocorticoïdes** est instauré chez les patients présentant une insuffisance surrénale. Il est alors nécessaire de mesurer le cortisol libre urinaire et la corticotrophine (ACTH) car le mitotane augmente les concentrations plasmatiques des protéines de liaison des stéroïdes.

Attention : les **nausées et pertes d'appétit** peuvent aussi être les symptômes d'une **insuffisance surrénale**. Au moindre doute, **augmenter les doses d'hydrocortisone et éventuellement doser le cortisol et/ou l'ACTH**.


La surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane est conseillée particulièrement chez les patients en surpoids (produit lipophile susceptible de s'accumuler dans les tissus) et les patients ayant une atteinte hépatique ou rénale légère à modérée.


Lorsqu'un acte chirurgical est prévu, tenir compte du possible allongement du temps de saignement. En cas de retard neuropsychique chez l'enfant/adolescent, explorer la fonction thyroïdienne.


Conseils à donner aux patients

 Les comprimés se prennent avec un grand verre d'eau **au cours des repas riches en graisses**, 2 à 3 fois par jour.


 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des comprimés.


 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 Ne pas conduire de véhicule, ne pas utiliser de machine.

 Garder la Carte Patient Lysodren® sur soi : partie de la notice à détacher ("Je suis à risque d'insuffisance surrénale").

 Si une prise a été oubliée, prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

En cas de vomissements ne pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la dose suivante. Si vous pensez avoir pris accidentellement plus que la dose prescrite : contactez immédiatement votre médecin.

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 **Contactez rapidement le médecin en cas de :**

- Insuffisance surrénale : fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements...
- Anémie
- Dysfonctionnement hépatique : jaunisse, prurit, coloration sombre des urines
- Trouble neurologique : troubles de la motricité, de la coordination, sensations anormales...
- Traumatisme sévère, de choc, d'infection (arrêt temporaire du traitement)

Pour une information complète, se reporter au RCP.