

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LYSODREN**^{MD}

(mitotane)

Comprimés à 500 mg

Agent antinéoplasique

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
Paris, France 75003

Date de révision :
26 novembre 2018

Distributeur canadien:
Médunik Canada Inc.
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville, QC
J7C 5E2

N° de contrôle : 221603

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

LYSODREN^{MD} (mitotane)

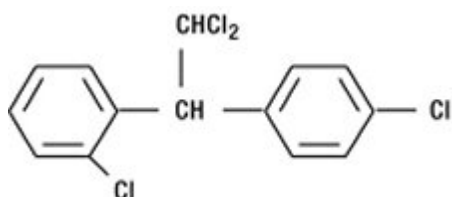
Comprimés à 500 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

DESCRIPTION

LYSODREN (mitotane) est mieux connu sous le nom d' o,p'-DDD et sa dénomination chimique est chloro-1 [dichloro-2,2(chloro-4-phényl)-1-éthyl]-2 benzène. La formule développée est reproduite ci-dessous.



LYSODREN (mitotane) est un solide blanc granuleux composé de cristaux clairs et incolores.

LYSODREN (mitotane) est sans saveur et dégage une odeur légère et agréable.

ACTION

LYSODREN (mitotane) est un agent cytotoxique surrénal qui peut provoquer une inhibition surrénale apparemment sans causer de destruction cellulaire. 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 provoque apparemment une augmentation de la formation d'hydroxy-6 β cortisol.

INDICATIONS

LYSODREN (mitotane) est seulement indiqué dans le traitement des corticosurrénalomes inopérables de type fonctionnel et non fonctionnel.

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.

MISE EN GARDE

LYSODREN doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration d'agents chimiothérapeutiques antinéoplasiques.

Choc, traumatisme grave : L'inhibition surrénale étant son mode d'action principal, il faut suspendre immédiatement le traitement à la suite d'un choc ou d'un traumatisme grave. En attendant la reprise de la sécrétion stéroïdienne de la glande surrénale, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des stéroïdes exogènes.

Troubles hépatiques : User de prudence en administrant LYSODREN (mitotane) aux personnes atteintes d'une maladie hépatique autre que des métastases du cortex surrénal, car de tels états entravent le métabolisme et entraînent une accumulation du médicament.

Mesure à prendre avant l'instauration du traitement : Préalablement à l'administration de LYSODREN (mitotane), minimiser le risque d'infarctus et d'hémorragie tumorale, causés par l'action rapide et positive du médicament, en réséquant dans la mesure du possible tout tissu tumoral des grosses masses métastatiques.

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 à intervalles réguliers (p. ex., après chaque adaptation posologique) jusqu'à l'atteinte d'un taux se situant dans l'éventail des concentrations cibles, soit habituellement pour une période 3 à 5 mois. 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 (voir la section Accumulation tissulaire du mitotane ci-dessous).

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. 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.

Troubles du système nerveux central : 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.

Macrokystes ovariens chez la femme en préménopause : L'incidence des macrokystes ovariens est élevée dans cette population de patients. Des cas isolés de kystes associés à des complications (torsions annexielles et ruptures des kystes accompagnées d'hémorragies) ont été signalés. On a toutefois 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 instamment consulter un professionnel de la santé en cas de symptômes gynécologiques tels que des saignements vaginaux ou des douleurs pelviennes (voir la section RÉACTIONS 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.

Risque d'insuffisance surrénale : LYSODREN modifie le métabolisme des stéroïdes exogènes; un pourcentage important des patients traités avec LYSODREN présente 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 fixatrices 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 (voir la section PRÉCAUTIONS).

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 (p. ex., mensuellement). La surveillance doit se poursuivre après l'arrêt du traitement (p. ex., tous les deux mois) puisqu'une libération prolongée de mitotane est possible. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de mitotane (p. ex., toutes les deux semaines) est recommandée lorsque le patient traité par LYSODREN présente un surpoids ou a récemment subi une perte de poids (voir la section SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Temps de saignement : 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.

Substances métabolisées par le cytochrome P450 : Le mitotane a une longue demi-vie (voir la section PHARMACOCINÉTIQUE) et est un inducteur des enzymes du cytochrome P-450 (voir la section PRÉCAUTIONS). 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.

Femmes enceintes Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec LYSODREN. Les données relatives à l'exposition au mitotane chez l'humain sont limitées. Des grossesses d'issue anormale ont été signalées chez des patientes exposées au mitotane pendant la grossesse. LYSODREN ne devrait être administré à une femme enceinte ou susceptible de le devenir que si les bienfaits possibles justifient les effets nuisibles possibles pour la mère et le fœtus.

Les femmes aptes à 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.

Femmes qui allaitent : 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, on devrait conseiller 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 la section PHARMACOCINÉTIQUE pour la demi-vie terminale plasmatique de mitotane).

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LYSODREN chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des troubles neuropsychologiques ont été signalés chez les enfants et les adolescents traités par LYSODREN (voir la section Troubles du système nerveux central).

PRÉCAUTIONS

Une insuffisance surrénale peut survenir chez les patients traités avec LYSODREN (mitotane); on doit alors prendre en considération le recours à une corticothérapie.

Capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines : Étant donné que des effets adverses sur le SNC peuvent se manifester, le patient doit être avisé d'éviter de conduire un véhicule automobile, de faire fonctionner une machine ou d'effectuer toute autre tâche exigeant vigilance et coordination physique (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES).

Substances métabolisées par le cytochrome P450 : Il a été démontré que LYSODREN a un effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P450, y compris l'enzyme CYP3A4 (voir la section MISES EN GARDE). LYSODREN doit être administré avec prudence chez les patients recevant des médicaments métabolisés par cette voie.

On a signalé que LYSODREN accélère le métabolisme de la warfarine par une induction des enzymes microsomaux 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 de modifier la dose d'anticoagulant, le cas échéant.

Repas riche en graisses : Les données pharmacocinétiques portant sur diverses formulations de LYSODREN suggèrent que l'administration du médicament avec un repas riche en graisses augmente l'absorption du mitotane.

Protéines fixatrices des hormones : Les résultats des dosages hormonaux doivent être interprétés en tenant compte du fait que le mitotane augmente les concentrations plasmatiques

des protéines fixatrices (p. 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.

Médicaments agissants sur le système nerveux central : Étant donné que l'administration de LYSODREN a été reliée à une toxicité du système nerveux central, l'administration concomitante de médicaments agissants sur le système nerveux central peut avoir un effet additif (voir les sections MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Carcinogénèse et mutagénèse : Le potentiel carcinogène et mutagène du mitotane est inconnu.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Un fort pourcentage de patients traités avec LYSODREN (mitotane) ont éprouvé au moins l'un des types suivants d'effets secondaires:

Troubles gastro-intestinaux: anorexie, nausées, vomissements et, parfois, diarrhée sont survenus dans 80 % des patients.

Effets sur le SNC chez 40 % des malades; principalement la dépression se manifestant sous forme de léthargie et de somnolence dans 25 % des patients, et sous forme de vertiges ou d'étourdissements dans 15 % des patients.

Toxicité cutanée chez environ 15 % des patients. Les changements cutanés sont principalement des éruptions cutanées transitoires. Chez certains d'entre eux, toutefois, cet effet a disparu au cours du traitement.

Effets secondaires peu fréquents: oculaires: vue brouillée, diplopie, opacité du cristallin, rétinopathie toxique; génito-urinaires: hématurie, cystite hémorragique et albuminurie; cardio-vasculaires: hypertension, hypotension orthostatique et bouffées vasomotrices; et d'autres symptômes dont des douleurs généralisées, de l'hyperthermie et une diminution du taux d'iode lié aux protéines.

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 qu'on ignore la taille de la population, 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 : leucopénie

Troubles endocriniens : retard de croissance, hypothyroïdisme, trouble thyroïdien, perturbation des hormones sexuelles

Troubles psychiatriques : perturbations neuropsychologiques, état confusionnel

Troubles du système nerveux : dysarthrie, céphalée, ataxie, troubles mentaux

Troubles de la vue : maculopathie

Troubles hépatobiliaires : hépatite, élévation des enzymes hépatiques

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration : *asthénie*

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), augmentation des taux de la globuline liée aux hormones sexuelles, diminution des taux de testostérone libre dans le sang (chez l'homme).

Macrokystes ovariens

Des macrokystes ovariens bénins (accompagnés de douleurs pelviennes et de saignements vaginaux) ont été signalés chez des patientes en préménopause (voir la section MISES EN GARDE).

Perturbation des hormones sexuelles

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

ÉTUDES CHEZ L'ANIMAL

La majorité des études expérimentales portant sur LYSODREN (mitotane) ont été effectuées sur des chiens¹. 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 (mitotane) sur les surrénales. Certains chiens sont morts après avoir reçu des doses de 100 mg/kg et plus de LYSODREN (mitotane) pendant deux à quatre semaines.

LYSODREN (mitotane) 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 (mitotane).

Chez le chien et le rat, on a noté une élévation de la phosphatase alcaline reliée à la dose. 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 surrénale².

PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude³ menée auprès de patients atteints d'un cancer surrénalien a révélé qu'environ 40 % de LYSODREN (mitotane) administré par voie orale a été absorbé et qu'approximativement 10 % se retrouvait dans l'urine sous forme de métabolite hydrosoluble. Une petite quantité a été excrétée dans la bile et le reste a apparemment été emmagasiné dans les tissus. Après administration par voie parentérale, environ 25 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de métabolite hydrosoluble.

Les concentrations plasmatiques du mitotane ont été déterminées pendant et après l'administration de LYSODREN (mitotane). On a également mesuré le médicament intact et un métabolite. Les concentrations chez les patients recevant entre 5 et 15 grammes par jour variaient entre 7 et 90 µg/mL pour LYSODREN (mitotane) sous forme intacte et entre 29 et 54 µg/mL, pour le métabolite. Ces études n'ont révélé aucun lien entre les concentrations sanguines et les effets thérapeutiques ou toxiques, ou les deux.

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 (mitotane), de fortes concentrations sanguines étaient toujours présentes dix semaines après la cessation du traitement. Les données d'autopsie ont montré que LYSODREN (mitotane) parvient à la plupart des tissus de l'organisme. Les tissus adipeux représentaient le principal point de stockage. Chez un patient dont on a examiné un grand nombre de tissus, on a trouvé le médicament dans presque tous les tissus.

Il semble que LYSODREN (mitotane) 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 (mitotane). L'analyse de la bile n'a pas révélé la présence de LYSODREN (mitotane) intact. La bile renfermait un métabolite, une indication possible que l'excrétion biliaire constitue une importante voie d'élimination de ce métabolite.

ÉTUDES CLINIQUES

Les travaux de Hutter et Kayhoe⁴ portaient sur les caractéristiques cliniques et les résultats du traitement avec LYSODREN (mitotane) chez 138 patients présentant un corticosurréalome. Ils ont comparé leurs observations avec les résultats d'une étude, ayant porté sur 48 patients, relatée dans la documentation médicale. À la suite de leur rapport, 115 patients ayant reçu le médicament ont été observés.

Il n'existe aucune donnée permettant d'associer une guérison à l'administration de LYSODREN (mitotane). 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 (mitotane) donnerait de meilleurs résultats.

Un pourcentage substantiel de patients traités avec LYSODREN (mitotane) 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. On a montré 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.

On a constaté une diminution considérable de la masse tumorale à la suite de l'administration de LYSODREN (mitotane) 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 patients⁴. 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Un surdosage avec LYSODREN peut entraîner des troubles graves du système nerveux central, en particulier si les taux plasmatiques de mitotane sont supérieurs à 20 mg/L (voir la section MISES EN GARDE). Aucun antidote n'a été établi pour un surdosage au LYSODREN. Le patient doit être suivi de près. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires pour le retour à la normale compte tenu de la longue demi-vie du mitotane (voir la section 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 (p. ex., toutes les deux semaines) chez les patients à risque de surdosage (p. ex., les patients présentant une insuffisance hépatique, les patients obèses ou les patients ayant subi une perte de poids récente) (voir la section MISES EN GARDE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans le cas de ce médicament, on peut utiliser deux posologies. Le traitement peut être amorcé à une posologie de 2 à 6 g par jour, en trois ou quatre doses fractionnées. Par la suite, augmenter la dose par paliers jusqu'à l'atteinte des doses maximales tolérées, de préférence jusqu'à concurrence de 8 à 10 g ou plus par jour (voir la section MISES EN GARDE - *Surveillance des concentrations plasmatiques*).

Dès l'apparition de réactions défavorables graves, réduire la dose 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 l'éventail thérapeutique jusqu'à ce que des réactions défavorables 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 jusqu'à maintenant ont été de 18 à 19 g par jour.

LE TRAITEMENT DEVRAIT ÊTRE ENTAMÉ EN MILIEU HOSPITALIER JUSQU'À CE QU'UN SCHEMA POSOLOGIQUE STABLE SOIT OBTENU.

Continuer le traitement aussi longtemps qu'il y a des bienfaits cliniques. On peut considérer la stabilisation de l'état clinique ou le ralentissement de la prolifération des métastases comme des bienfaits cliniques à la condition qu'on puisse prouver que ces améliorations sont réelles.

Cependant, l'absence de bienfaits cliniques notables après un essai de trois mois à la dose maximale tolérée représente un échec thérapeutique, quoique 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.

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 lorsque l'on manipule 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.

ENTREPOSAGE

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

PRÉSENTATION

Un comprimé biconvexe, rond, blanc sécable d'un côté et portant l'inscription <<BL>> et <<L1>> de l'autre contient 500 mg de mitotane. Flacons de 100 comprimés.

Procurez-vous la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé en accédant au site web du fabricant à l'adresse : <http://www.hra-pharma.com>.

BIBLIOGRAPHIE

1. a) Nelson, A.A. et Woodward, G., Archives of Pathology, 1949, vol. 48, p. 387.
b) Nichols, J., «Studies on an Adrenal Cortical Inhibitor», 1961, The Adrenal Cortex, Harper and Row, Scranton, Pa., p. 83.
2. Kupfer, D. et coll., Life Sciences, 1964, vol. 3, p. 959.
3. Moy, R.H., J. Lab. Clin. Med., 1961, vol. 58, p. 296.
4. Hutter, A.M. et Kahoe, D.E., Amer. J. Med., 1966, vol. 41, pp. 572 à 581.
5. Moolenaar AJ et al. Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1981;7:51-54