

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**MYTOLAC**^{MD}

lanréotide injectable

Solution à libération prolongée

60 mg, 90 mg, 120 mg de lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide) par unité (seringue), pour injection sous- cutanée

Anti-hormone de croissance

ADVANZ PHARMA CANADA INC.
Suite 300, 4263, boul. Sherwoodtowne,
Mississauga, Ontario, Canada, L4Z 1Y5

Date d'approbation initiale :
28 février 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 273759

- **MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE**

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

LES SECTIONS OU SOUS-SECTIONS QUI NE SONT PAS PERTINENTES AU MOMENT DE L'AUTORISATION NE SONT PAS ENUMERÉES.

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 ENFANTS	4
1.2 PERSONNES AGEES.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 CONSIDERATIONS POSOLOGIQUES	5
4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE.....	7
4.3 RECONSTITUTION	8
4.4 ADMINISTRATION.....	8
4.5 DOSE OUBLIÉE.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES	13
7.1.1 FEMMES ENCEINTES.....	13
7.1.2 FEMMES QUI ALLAIENT	13
7.1.3 ENFANTS	13
7.1.4 PERSONNES AGEES	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES.....	14
8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES.....	21
8.4 RÉSULTATS ANORMAUX AUX ANALYSES DE LABORATOIRE : DONNÉES HÉMATOLOGIQUES, BILOGIQUES ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES	21
8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LE CADRE DE LA PHARMACOVIGILANCE APRÈS COMMERCIALISATION.....	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22

9.1	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES GRAVES	22
9.2	APERÇU DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	22
9.3	INTERACTIONS MEDICAMENT-COMPORTEMENT	23
9.4	INTERACTIONS MEDICAMENT-MEDICAMENT	23
9.5	INTERACTIONS MEDICAMENT-ALIMENT	24
9.6	INTERACTIONS MEDICAMENT-PLANTE MEDICINALE	24
9.7	INTERACTIONS MEDICAMENT-ANALYSES DE LABORATOIRE	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	MODE D'ACTION	24
10.2	PHARMACODYNAMIE.....	25
10.3	PHARMACOCINETIQUE	28
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
14	ESSAIS CLINIQUES	38
14.1	ESSAIS CLINIQUES PAR INDICATION ACROMEGALIE	38
15	MICROBIOLOGIE	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	47
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	52
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		53

• PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

^{Pr}MYTOLAC^{MD} (lanréotide [sous forme d'acétate de lanréotide] injectable) est indiqué pour :

- Le traitement au long cours des patients adultes atteints d'une acromégalie résultant d'adénomes hypophysaires, qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement chirurgical ou à la radiothérapie ou qui ne peuvent pas être traités par ces méthodes.
- Le soulagement des symptômes associés à l'acromégalie.
Le traitement de l'acromégalie vise à diminuer les taux d'hormone de croissance (GH) et de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) ajustés en fonction de l'âge et, si possible, à les ramener à la normale.
- Le traitement des tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques chez les patients adultes atteints d'une maladie localement avancée ou métastatique non résécable de grade 1 ou de grade 2 à indice Ki67 < 10 %, en vue de ralentir la progression.

L'efficacité du lanréotide s'appuie sur une étude de phase III contrôlée par placebo qui a mis en évidence une amélioration de la survie sans progression chez les patients atteints d'une maladie stable, selon les critères RECIST (taux de croissance < 20 %), sur une période de 12 à 24 semaines. Aucune amélioration de la survie globale n'a été observée. Les données sur les tumeurs de l'intestin postérieur étaient limitées (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques](#)).

- Le traitement du syndrome carcinoïde chez les patients adultes; l'utilisation de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} permet de réduire la fréquence d'administration des analogues de la somatostatine à courte durée d'action comme médicaments de secours (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Syndrome carcinoïde](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données provenant des études cliniques et de l'expérience portent à croire que l'emploi du médicament chez une population âgée est associé à des différences pharmacocinétiques (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients âgés atteints d'acromégalie (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#)). Les études cliniques menées chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le lanréotide injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament (voir [Système immunitaire](#)) ou à un composant de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou du contenant (voir la liste

complète des ingrédients à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#));

- Le lanréotide injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la somatostatine ou aux peptides apparentés;
- Le lanréotide injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une lithiase biliaire compliquée non traitée.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Une perte de contrôle du glucose sanguin (hypoglycémie chez les patients diabétiques; hyperglycémie) peut survenir (voir [Système endocrinien et métabolisme](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).
- La motilité de la vésicule biliaire peut être réduite, ce qui peut entraîner la formation de calculs biliaires (voir [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).
- Le lanréotide peut interagir avec la cyclosporine (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Acromégalie

- Après 3 mois de traitement par ^{Pr}MYTOLAC^{MD}, les taux d'hormone de croissance (GH) et de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) doivent être mesurés, et la posologie doit être ajustée en fonction de la progression de la maladie et de l'efficacité du traitement (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire, Acromégalie](#)).
- Une légère diminution de la fonction thyroïdienne a été observée durant le traitement. Des tests de la fonction thyroïdienne sont recommandés selon la pertinence clinique (voir [Système endocrinien et métabolisme](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire, Acromégalie](#)).
- La dose initiale de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave devrait être de 60 mg, puis ajustée par la suite. L'intervalle posologique prolongé (^{Pr}MYTOLAC^{MD} à 120 mg) chez ces patients n'a pas fait l'objet d'études (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#)).

Acromégalie, TNE entéropancréatiques et syndrome carcinoïde

- Une bradycardie sinusale peut survenir chez les patients atteints de troubles cardiaques antérieurs au traitement par ^{Pr}MYTOLAC^{MD}; il faut donc surveiller la fréquence cardiaque chez ces patients (voir [Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

- Les patients traités par PrMYTOLAC^{MD} peuvent présenter une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Il faut donc surveiller la glycémie au début du traitement ou à tout changement de posologie et à intervalles réguliers par la suite, et le traitement des patients atteints de diabète doit être adapté en conséquence (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **Système endocrinien et métabolisme** et **Surveillance et analyses de laboratoire**).
- PrMYTOLAC^{MD} peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Il est donc recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Si des complications de cholélithiase sont soupçonnées, cesser l'administration de PrMYTOLAC^{MD} et instaurer un traitement approprié (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et **Surveillance et analyses de laboratoire**).
- L'administration concomitante de PrMYTOLAC^{MD} et de cyclosporine peut faire baisser le taux sanguin de cyclosporine. Il faut donc surveiller le taux sanguin de cyclosporine (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** et **9.1 Interactions médicamenteuses graves**).
- Les effets gastro-intestinaux de PrMYTOLAC^{MD} peuvent réduire l'absorption intestinale des médicaments administrés de façon concomitante. PrMYTOLAC^{MD} peut réduire la clairance métabolique des composés métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 possédant un faible index thérapeutique en concomitance avec PrMYTOLAC^{MD} (voir **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**).
- L'administration concomitante de médicaments bradycardiogènes peut avoir un effet additif sur le ralentissement de la fréquence cardiaque associé au traitement par PrMYTOLAC^{MD}. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments administrés en concomitance (voir **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**).
- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients âgés atteints d'acromégalie (voir **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie**). Les études cliniques menées chez des patients atteints de TNE entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour permettre d'établir une recommandation posologique chez les personnes âgées (voir **7.1.4 Personnes âgées**).

TNE entéropancréatiques

- Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données sont incomplètes pour recommander une dose chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la gravité (voir **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, TNE entéropancréatiques**).

Syndrome carcinoïde

- Les données sont incomplètes pour recommander une dose chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, quelle qu'en soit la gravité. Aucune étude abordant précisément l'insuffisance rénale ou hépatique n'a été menée chez les patients atteints du syndrome carcinoïde (voir **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Syndrome carcinoïde**).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Acromégalie

Les patients doivent commencer le traitement par une injection sous-cutanée profonde de MYTOLAC^{MD} à raison de 90 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Au bout de 3 mois, la posologie peut être ajustée comme suit :

- GH > 1 et ≤ 2,5 ng/mL, IGF-1 normal et symptômes cliniques maîtrisés : continuer l'administration de 90 mg toutes les 4 semaines.
- GH > 2,5 ng/mL, IGF-1 élevé et/ou symptômes cliniques non maîtrisés : augmenter la dose à 120 mg toutes les 4 semaines.
- GH ≤ 1 ng/mL, IGF-1 normal et symptômes cliniques maîtrisés : réduire la dose à 60 mg toutes les 4 semaines.

Par la suite, la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse du patient, déterminée par une réduction des symptômes et/ou du taux de GH, d'IGF-1 ou des deux.

La dose initiale en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave devrait être de 60 mg de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} administrée par voie sous-cutanée profonde, à intervalles de 4 semaines pendant 3 mois, suivie des ajustements posologiques décrits ci-dessus (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#) et [Insuffisance rénale](#)).

Les patients contrôlés sous 60 ou 90 mg de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} peuvent être considérés pour un traitement par des doses de 120 mg de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} administrées à intervalle prolongé (toutes les 6 ou 8 semaines). Il faut obtenir les taux de GH et d'IGF-1 6 semaines après ce changement de schéma posologique pour évaluer la persistance de la réponse des patients.

Un suivi continu de la réponse des patients, dont l'ajustement des doses pour contrôler les symptômes biochimiques et cliniques, est recommandé.

L'intervalle posologique prolongé (^{Pr}MYTOLAC^{MD} à 120 mg toutes les 6 ou 8 semaines) n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacocinétique de lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#)).

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **TNE entéropancréatiques**

La dose recommandée de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} est de 120 mg administrée à intervalles de 4 semaines par injection sous-cutanée profonde dans le quadrant supéro- externe de la fesse ou dans la région supérieure externe de la cuisse. On mettra fin au traitement advenant une progression de la maladie.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données sont incomplètes pour recommander une dose chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la gravité (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#) et [Insuffisance rénale](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients de moins de 18 ans (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Les études cliniques menées chez des patients atteints de TNE entéropancréatiques ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour permettre d'établir une recommandation posologique chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Syndrome carcinoïde**

La dose recommandée de PrMYTOLAC^{MD} est de 120 mg administrée à intervalles de 4 semaines par injection sous-cutanée profonde.

Les patients chez qui PrMYTOLAC^{MD} est déjà administré pour traiter des TNE entéropancréatiques ne doivent pas recevoir une dose supplémentaire pour traiter le syndrome carcinoïde.

Les données sont incomplètes pour recommander une dose chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, quelle qu'en soit la gravité. Aucune étude abordant précisément l'insuffisance rénale ou hépatique n'a été menée chez les patients atteints du syndrome carcinoïde (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#) et [Insuffisance rénale](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients de moins de 18 ans (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Les études cliniques menées chez des patients atteints du syndrome carcinoïde ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour permettre d'établir une recommandation posologique chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire pour ce produit.

4.4 Administration

L'injection peut être pratiquée par un professionnel de la santé ou, pour les patients considérés par leur professionnel de la santé comme recevant une dose stable de PrMYTOLAC^{MD}, par une autre personne ayant reçu une formation appropriée. Les patients peuvent aussi s'auto-administrer le produit après avoir reçu une formation appropriée. La décision concernant l'injection par le patient ou par une autre personne formée doit être prise par le professionnel de la santé.

PrMYTOLAC^{MD} doit être injecté par voie sous-cutanée profonde dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou dans la région supérieure externe de la cuisse. Dans les cas d'auto-administration, l'injection doit se faire dans la région supérieure externe de la cuisse.

Quel que soit le point d'administration, la peau doit être tendue avant l'injection. L'aiguille doit être introduite rapidement sur toute sa longueur, perpendiculairement à la peau. **Le point d'injection doit alterner entre les côtés droit et gauche.**

PrMYTOLAC^{MD} est fourni dans une seringue stérile préremplie, présentée dans une boîte qui contient également une aiguille à usage unique munie d'un protège-aiguille qui la couvre et se verrouille automatiquement autour d'elle après l'administration du produit pour aider à prévenir les blessures par piqûre d'aiguille. PrMYTOLAC^{MD} est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. Aucune reconstitution n'est nécessaire.

4.5 Dose oubliée

En cas d'injection oubliée, la suivante doit être administrée le plus tôt possible.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose. Un seul cas de surdosage de lanréotide a été observé chez l'humain : celui d'un patient acromégale de 52 ans qui présentait des antécédents de diabète sucré et d'hypertension et qui a reçu pendant deux mois une injection quotidienne de 30 mg de lanréotide du fait d'un mésusage du médicament. Aucun symptôme aigu ni signe pharmacologique de surdosage n'a été signalé. Le patient a subi un infarctus du myocarde une semaine après la dernière injection.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

• Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée profonde	Solution à libération prolongée 60 mg, 90 mg, 120 mg de lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide) par unité (seringue)	Acide acétique, eau pour injection

^PrMYTOLAC^{MD} est fourni dans une seringue stérile préremplie en polypropylène avec un bouchon en caoutchouc élastomère thermoplastique scellé par un capuchon en polypropylène. La seringue est présentée dans une boîte qui contient également un conditionnement individuel pour l'aiguille. Le contenu de ce conditionnement est un dispositif SAN® (Safe Auto Needle) - Light, qui est une aiguille munie d'un **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** pour prévenir les blessures par piqûre d'aiguille.

Chaque seringue préremplie porte une étiquette drapeau, est placée dans un plateau en plastique et scellée à l'intérieur d'une pochette en aluminium étiquetée. Chaque aiguille en acier inoxydable est munie d'un protège-aiguille (un dispositif de sécurité automatique) et est emballée dans un conditionnement individuel. La seringue et l'aiguille sont présentées dans une même boîte en carton qui contient la notice de renseignements sur le médicament destinée au patient.

Boîte d'une dose individuelle de ^PrMYTOLAC^{MD} de 60 mg en seringue de 0,5 mL avec une aiguille en acier inoxydable (18 G X 20 mm) munie d'un protège-aiguille.

Boîte d'une dose individuelle de ^PrMYTOLAC^{MD} de 90 mg en seringue de 0,5 mL avec une aiguille en acier inoxydable (18 G X 20 mm) munie d'un protège-aiguille.

Boîte d'une dose individuelle de ^PrMYTOLAC^{MD} de 120 mg en seringue de 0,5 mL avec une aiguille en acier inoxydable (18 G X 20 mm) munie d'un protège-aiguille.

^{Pr}MYTOLAC^{MD} est une préparation à libération prolongée destinée à l'injection sous-cutanée profonde. Les seuls excipients sont l'eau pour préparations injectables et l'acide acétique glacial (pour l'ajustement du pH).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Appareil cardiovasculaire

Le lanréotide peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque, sans atteindre nécessairement le seuil de la bradycardie, chez les patients exempts d'affection cardiaque sous-jacente. Chez les patients atteints de troubles cardiaques antérieurs à la prise de lanréotide, une bradycardie sinusale peut survenir et il faut donc surveiller la fréquence cardiaque (voir [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Chez 81 patients ayant une fréquence cardiaque initiale ≥ 60 battements par minute (bpm) traités par lanréotide dans le cadre de l'étude 726 sur les tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques, l'incidence de fréquence cardiaque < 60 bpm était de 23 % (19/81) contre 16 % (15/94) dans le groupe ayant reçu le placebo; dix patients (12 %) avaient une fréquence cardiaque documentée < 60 bpm à plus d'une visite. L'incidence d'épisodes documentés de fréquence cardiaque < 50 bpm, de même que l'incidence de bradycardie signalée comme effet indésirable, était de 1 % dans chaque groupe du traitement à l'étude. Il y a lieu d'instaurer un traitement médical approprié en présence d'une bradycardie symptomatique.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines

Dans le cadre des études cliniques menées chez des patients atteints d'acromégalie, de TNE entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde, les céphalées et les étourdissements ont été les effets indésirables le plus souvent signalés pendant le traitement par lanréotide. Il faut demander aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine pendant le traitement par ^{Pr}MYTOLAC^{MD}.

Système endocrinien et métabolisme

Des études de pharmacologie menées chez l'animal et chez l'humain montrent que le lanréotide, comme la somatostatine et ses analogues, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Par conséquent, les patients traités par ^{Pr}MYTOLAC^{MD} peuvent présenter une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Il est nécessaire de surveiller la glycémie au début du traitement par le lanréotide ou à tout changement de posologie et à intervalles réguliers par la suite, et le traitement des patients atteints de diabète doit être adapté en conséquence (voir [Surveillance et analyses de laboratoire](#)). Chez le patient insulinodépendant, les besoins en insuline peuvent être diminués.

Une légère diminution de la fonction thyroïdienne a été observée durant le traitement par le lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie, mais les cas d'hypothyroïdie clinique sont rares. Des tests de la fonction thyroïdienne sont recommandés selon la pertinence clinique (voir [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Appareil digestif

Les effets gastro-intestinaux du lanréotide peuvent réduire l'absorption intestinale des médicaments administrés de façon concomitante.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Il est donc recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite (voir [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de calculs biliaires à l'origine de complications, dont une cholécystite, une cholangite et une pancréatite, qui ont nécessité une cholécystectomie chez des patients prenant du lanréotide. Si des complications de cholélithiase sont soupçonnées, cesser l'administration de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} et instaurer un traitement approprié.

En présence d'une insuffisance hépatique, on a observé une augmentation du volume de distribution, du temps de séjour moyen, de l'aire sous la courbe et de la demi-vie. La clairance était réduite de 30 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) a été observée chez certains patients recevant le lanréotide, principalement pour le traitement de TNE gastro-entéropancréatiques, mais des cas ont également été rapportés chez des patients recevant le lanréotide pour le traitement de l'acromégalie ou du syndrome carcinoïde. Les symptômes de l'IPE sont notamment une stéatorrhée, des selles molles, un ballonnement abdominal et une perte de poids. Le dépistage et le traitement approprié de l'IPE conformément aux lignes directrices cliniques doivent être envisagés chez les patients symptomatiques.

Acromégalie

Une dose initiale de lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide) de 60 mg est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#)).

L'intervalle posologique prolongé du lanréotide (120 mg toutes les 6 ou 8 semaines) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave n'a pas fait l'objet d'études (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacocinétique de Lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie](#)).

TNE entéropancréatiques

Chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques, l'utilisation de lanréotide en présence d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (selon le score Child-Pugh) n'a pas fait l'objet d'études (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, TNE entéropancréatiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Syndrome carcinoïde

Chez les patients atteints du syndrome carcinoïde, l'utilisation de lanréotide en présence d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave n'a pas fait l'objet d'études (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Syndrome carcinoïde](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Système immunitaire

Des réactions allergiques (y compris œdème de Quincke et anaphylaxie) ont été signalées après l'administration de lanréotide (voir [8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation](#)).

Surveillance et analyses de laboratoire

Acromégalie

Les taux de GH et d'IGF-1 sont des marqueurs utiles de la progression de la maladie et de l'efficacité du traitement (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#)).

Une légère diminution de la fonction thyroïdienne a été observée durant le traitement. Des tests de la fonction thyroïdienne sont recommandés selon la pertinence clinique.

Acromégalie, TNE entéropancréatiques et syndrome carcinoïde

Chez les patients atteints de troubles cardiaques avant la prise de lanréotide, une bradycardie sinusale peut survenir et il faut donc surveiller la fréquence cardiaque.

La principale interaction pharmacodynamique susceptible de se produire est une inhibition de la sécrétion de glucagon pouvant déclencher une hypoglycémie chez les patients atteints de diabète sous traitement, notamment chez les patients insulino-dépendants. Par conséquent, les besoins en insuline des patients atteints de diabète insulino-dépendant pourraient être diminués. Les patients traités par ^{Pr}MYTOLAC^{MD} peuvent présenter une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Il est donc nécessaire de surveiller la glycémie au début du traitement par ^{Pr}MYTOLAC^{MD} ou à tout changement de posologie et à intervalles réguliers par la suite. Le traitement antidiabétique des patients atteints de diabète doit être adapté en conséquence.

Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Il est donc recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite.

Fonction rénale

Acromégalie

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave présentent une réduction de moitié environ de la clairance sérique totale du lanréotide, avec pour conséquence une augmentation de la demi-vie et de l'aire sous la courbe (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)). Il est recommandé que les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave reçoivent une dose initiale de lanréotide de 60 mg (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Acromégalie](#)).

L'intervalle posologique prolongé (lanréotide à 120 mg toutes les 6 ou 8 semaines) n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacocinétique de lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie](#)).

TNE entéropancréatiques

Chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques, aucun effet sur la clairance totale du lanréotide n'a été observé chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée recevant 120 mg de ^{Pr}MYTOLAC^{MD}. Aucune étude n'a été réalisée en présence d'une insuffisance rénale grave (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, TNE entéropancréatiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Syndrome carcinoïde

Chez les patients atteints du syndrome carcinoïde, l'utilisation du lanréotide en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'a pas fait l'objet d'études (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [Syndrome carcinoïde](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité chez l'humain n'a été menée. D'après les résultats des études animales menées chez des rates, le lanréotide pourrait réduire la fertilité chez les femmes aptes à procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Selon les résultats d'études sur la reproduction animale menées chez le rat et le lapin, le lanréotide pourrait nuire au fœtus s'il était administré à une femme enceinte. Chez des rates gravides, l'administration de 30 mg/kg de lanréotide par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (soit 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) a entraîné une diminution de la survie embryo-fœtale. Chez des lapines gravides à qui l'on avait administré des injections sous-cutanées à 0,45 mg/kg/jour (soit 2 fois la DMRH), on a observé une diminution de la survie des fœtus et une augmentation des anomalies squelettiques et des tissus mous (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

On recommande aux femmes aptes à procréer d'avoir recours à une méthode de contraception pendant leur traitement par le lanréotide. L'utilisation de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} pendant la grossesse n'est pas recommandée (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il y a très peu de données relatives à des cas de grossesse chez les patientes traitées par le lanréotide que ce soit dans les rapports d'essais cliniques ou de pharmacovigilance.

Les études chez l'animal ont montré des effets nocifs sur la reproduction, mais n'ont révélé aucun signe d'effet tératogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le risque possible chez l'humain est inconnu. L'emploi de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} n'est pas recommandé pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel. ^{Pr}MYTOLAC^{MD} ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La demi-vie et le temps de séjour moyen du lanréotide sont plus longs chez les patients âgés en bonne santé que chez les patients plus jeunes en bonne santé (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)). Les études cliniques menées chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques](#) et [Syndrome carcinoïde](#)) ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment signalés après l'administration de lanréotide sont le plus souvent locaux (au point d'injection) et gastro-intestinaux.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Étude 717 – acromégalie

L'étude 717 était un essai contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, portant sur 108 patients atteints d'acromégalie traités pendant un an. Les patients ont reçu en tout 13 injections à 28 jours d'intervalle (une injection de placebo et 12 injections de lanréotide ou 13 injections de lanréotide). La dose pouvait être ajustée toutes les quatre injections en fonction des taux de GH et d'IGF-1.

L'exposition totale au lanréotide au cours des trois phases de l'étude est récapitulée ci-dessous.

Tableau 2 : Exposition totale au lanréotide au cours des trois phases de l'étude 717 (population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité)

Statistiques	Dose cumulative de lanréotide (mg)	Dose mensuelle moyenne de lanréotide (mg) ¹	Durée du traitement actif (jours) ²
N	107	107	107
Médiane	1140,0	98,6	364,0
Moyenne ± écart type	1196,4 ± 301,6	96,4 ± 20,4	348,0 ± 48,7
Minimum; maximum	270; 1560	58,8; 121,3	86; 400

¹ [dose cumulative de lanréotide / durée du traitement actif] x 28

² [date de la dernière dose de lanréotide – date de la première dose] + 28

Effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent signalés

Le [tableau 3](#) présente l'incidence des effets indésirables le plus souvent signalés pendant le traitement par lanréotide 60 mg, 90 mg et 120 mg comparativement au placebo au cours de la première phase de l'étude 717.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent signalés (≥ 5 %) au cours de la phase à double insu (1 mois = 1 injection) de l'étude 717 (population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité), selon la dose

Terme préféré	Lanréotide				Placebo (N = 25)	Total (N = 108)*
	60 mg (N = 27)	90 mg (N = 27)	120 mg (N = 29)	Total (N = 83)		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Tout événement</i>	11 (41)	19 (70)	20 (69)	50 (60)	9 (36)	59 (55)
Diarrhée	3 (11)	10 (37)	13 (45)	26 (31)	0	26 (24)
Douleur abdominale	2 (7)	2 (7)	2 (7)	6 (7)	1 (4)	7 (6)
Bradycardie	3 (11)	2 (7)	2 (7)	7 (8)	0	7 (6)
Perte de poids	2 (7)	4 (15)	1 (3)	7 (8)	0	7 (6)
Anémie	1 (4)	4 (15)	1 (3)	6 (7)	0	6 (6)
Flatulence	0	2 (7)	3 (10)	5 (6)	0	5 (5)

* Le nombre total de patients inclus dans l'analyse d'innocuité pour cette phase de l'étude est 108.

L'incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont été signalés le plus souvent, c'est-à-dire ceux qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients de l'étude 717 sur le lanréotide, est présentée au [tableau 4](#), selon la dose initiale. La plupart des effets indésirables observés dans cette étude étaient d'intensité faible ou modérée. Ce tableau inclut tous les effets indésirables qui sont survenus au cours du traitement après l'injection de lanréotide et exclut donc ceux qui sont survenus chez les patients ayant reçu le placebo lors de la phase à double insu initiale. Le nombre de patients inclus dans chaque groupe posologique est basé sur le nombre total de ceux qui ont reçu au moins une injection à la dose correspondante. Le total pour les trois groupes posologiques est également indiqué.

Les injections ont été bien tolérées. Les réactions au point d'injection, principalement des indurations au point d'injection et des douleurs au point d'injection, ont été signalées de façon peu fréquente au cours des 52 semaines de l'étude, soit chez 9 % des patients pour chaque type de réaction.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus pendant le traitement par lanréotide signalés chez au moins 2 % des patients de l'étude 717 (population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité), selon la dose initiale

Événement indésirable par système ou appareil	Lanréotide			
	60 mg (N = 46)	90 mg (N = 66)	120 mg (N = 74)	Total (N = 107*)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Tout événement indésirable</i>	23 (50)	33 (50)	51 (69)	72 (67)
Anomalies au point d'administration				
Induration au point d'injection	2 (4)	2 (3)	7 (9)	10 (9)
Douleur au point d'injection	3 (7)	3 (5)	4 (5)	10 (9)
Réaction au point d'injection	0 (0)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
Saignement au point d'injection	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Troubles généraux				
Fatigue	1 (2)	4 (6)	3 (4)	8 (7)
Dorsalgie	2 (4)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
Malaise	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Douleur thoracique	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)

Troubles cardiovasculaires				
Aggravation de l'hypertension	2 (4)	2 (3)	1 (1)	5 (5)
Souffle cardiaque	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Troubles du système nerveux central et périphérique				
Étourdissements	2 (4)	0 (0)	2 (3)	4 (4)
Céphalées	2 (4)	0 (0)	2 (3)	4 (4)
Vertige	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	10 (22)	19 (29)	34 (46)	50 (47)
Douleur abdominale	5 (11)	8 (29)	10 (14)	21 (20)
Flatulence	2 (4)	3 (5)	7 (9)	11 (10)
Nausées	3 (7)	2 (3)	5 (7)	10 (9)
Vomissements	1 (2)	0 (0)	3 (4)	4 (4)
Constipation	1 (2)	1 (2)	2 (3)	4 (4)
Dyspepsie	1 (2)	4 (6)	1 (1)	6 (6)
Anorexie	0 (0)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
Troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque				
Bradycardie	7 (15)	5 (8)	3 (4)	14 (13)
Affections hépatobiliaires				
Cholélithiase et/ou agrégats dans la vésicule	8 (17)	8 (12)	18 (24)	32 (30)
Troubles de la vésicule biliaire	3 (7)	3 (5)	2 (3)	8 (7)
Bilirubinémie	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (2)
Hépatomégalie	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	3 (7)	2 (3)	3 (4)	8 (7)
Perte de poids	3 (7)	3 (5)	3 (4)	9 (8)
Hypoglycémie	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (2)
Hypercholestérolémie	2 (4)	1 (2)	0 (0)	2 (2)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Troubles musculosquelettiques				
Arthralgie	1 (2)	5 (8)	1 (1)	6 (6)
Myalgie	1 (2)	1 (2)	1 (1)	3 (3)
Faiblesse musculaire	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
Douleurs osseuses	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Affections du myocarde, de l'endocarde, du péricarde et des valves cardiaques				
Troubles valvulaires	0 (0)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
Sténose aortique	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
Insuffisance aortique	1 (2)	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Infarctus du myocarde	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Troubles psychiatriques				
Dépression	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (2)
Nervosité	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
Affections de la lignée sanguine rouge				
Anémie	2 (4)	2 (3)	2 (3)	6 (6)
Troubles respiratoires				
Dyspnée	1 (2)	0 (0)	2 (3)	3 (3)

Affections de la peau et des phanères				
Alopécie	5 (11)	3 (5)	5 (7)	11 (10)
Autres troubles de la pilosité	1 (2)	0 (0)	2 (3)	3 (3)
Troubles unguéaux	2 (4)	1 (2)	0 (0)	3 (3)
Affections de la lignée sanguine blanche				
Leucopénie	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)

* Le nombre total de patients inclus dans l'analyse d'innocuité pour ces phases de l'étude est de 107.

Autres effets indésirables connexes survenus à une incidence comprise entre < 2 % et ≥ 1 % au cours de l'étude clinique pivot 717 :

Anomalies au point d'administration : inflammation au point d'injection

Troubles généraux : asthénie, œdème, douleur, sudation abondante

Troubles cardiovasculaires : cardiomégalie, ECG anormal

Troubles du système nerveux central et périphérique : dysesthésie, démarche anormale, hypoesthésie, paresthésie

Troubles endocriniens : hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : modification des habitudes intestinales, troubles gastro-intestinaux non spécifiés, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, pancréatite

Troubles de l'appareil cochléaire et vestibulaire : acouphènes

Troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque : arythmie auriculaire, arythmie ventriculaire, bloc de branche, bloc cardiaque

Affections hépatobiliaires : cholécystite, néoplasme hépatique, lésion hépatocellulaire, hépatosplénomégalie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, aggravation du diabète sucré, hypovitaminose B12

Troubles musculosquelettiques : bursite

Affections du myocarde, de l'endocarde, du péricarde et des valves cardiaques : communication interauriculaire, insuffisance mitrale

Tumeurs : néoplasme hépatique, néoplasme

Troubles psychiatriques : anxiété, appétit accru, impuissance, insomnie

Troubles de l'appareil reproducteur : lésion endométriale

Troubles respiratoires : bronchite, rhinite

Termes secondaires : kystes

Troubles urinaires : dysurie, douleur rénale

Troubles vasculaires (extracardiaques) : ischémie périphérique

Troubles visuels : cataracte, dépôts cornéens

Étude 726 – TNE entéropancréatiques

L'étude 726 était un essai contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, mené auprès de 204 patients porteurs de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques, traités pendant 96 semaines. Une dose fixe de 120 mg de lanréotide a été administrée toutes les 4 semaines.

Les résultats d'innocuité sont fondés sur une période de suivi médiane d'environ 96 semaines dans le groupe recevant le lanréotide à raison de 120 mg et de 60 semaines dans le groupe recevant le placebo. Le taux d'abandon en raison d'événements indésirables survenus pendant le traitement était de 3 % dans le groupe recevant le lanréotide et de 2,9 % dans le groupe de sujets ayant reçu le placebo.

Le [tableau 5](#) compare les effets indésirables survenus pendant le traitement à une incidence $\geq 5\%$ chez les patients recevant le lanréotide à raison de 120 mg à des intervalles de 4 semaines et ceux recevant le placebo. La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité faible ou modérée.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus pendant le traitement par lanréotide signalés chez $\geq 5\%$ des patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques (étude 726)

Système ou appareil Terme préféré	Lanréotide 120 mg (N = 101) N (%)	PLACEBO (N = 103) N (%)
<i>Tout effet indésirable survenu sous traitement</i>	89 (88)	93 (90)
Troubles gastro-intestinaux	68 (67)	65 (63)
Diarrhée	35 (35)	36 (35)
Douleur abdominale	24 (24)	17 (17)
Vomissements	19 (19)	9 (9)
Nausées	14 (14)	14 (14)
Constipation	12 (12)	13 (13)
Flatulence	12 (12)	9 (9)
Douleur abdominale haute	8 (8)	8 (8)
Gêne abdominale	5 (5)	3 (3)
Infections et infestations	41 (41)	46 (45)
Rhinopharyngite	9 (9)	16 (16)
Infection urinaire	9 (9)	9 (9)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	36 (36)	43 (42)
Fatigue	10 (10)	15 (15)
Asthénie	8 (8)	5 (5)
Douleur au point d'injection	8 (8)	4 (4)
Œdème périphérique	5 (5)	7 (7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	34 (34)	24 (23)
Dorsalgie	12 (12)	11 (11)
Arthralgie	10 (10)	9 (9)
Douleur musculosquelettique	7 (7)	3 (3)
Spasmes musculaires	5 (5)	4 (4)

Troubles du système nerveux	32 (32)	19 (18)
Céphalées	16 (16)	11 (11)
Étourdissements	9 (9)	2 (2)
Léthargie	5 (5)	4 (4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	32 (32)	19 (18)
Baisse de l'appétit	10 (10)	9 (9)
Diabète sucré	7 (7)	4 (4)
Hyperglycémie	6 (6)	0 (0)
Déshydratation	5 (5)	1 (1)
Troubles vasculaires	24 (24)	18 (18)
Hypertension	13 (13)	5 (5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	22 (22)	21 (20)
Prurit	5 (5)	5 (5)
Alopécie	5 (5)	4 (4)
Éruptions	5 (5)	3 (3)
Troubles hépatobiliaires	20 (20)	10 (10)
Cholélithiase	14 (14)	7 (7)
Investigations	18 (18)	14 (14)
Perte de poids	8 (8)	9 (9)
Baisse du taux d'enzymes pancréatiques	6 (6)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	17 (17)	15 (15)
Dyspnée	6 (6)	1 (1)
Toux	5 (5)	3 (3)
Douleur oropharyngée	5 (5)	3 (3)
Troubles sanguins et lymphatiques	8 (8)	7 (7)
Anémie	6 (6)	1 (1)

Nom du dictionnaire = MedDRA 16.0

Un patient est compté une seule fois pour chaque système et terme préféré.

Autres effets indésirables survenus pendant le traitement à une incidence comprise entre < 5 % et ≥ 1 % au cours de l'étude clinique 726 :

Troubles gastro-intestinaux : insuffisance pancréatique, distension abdominale, stéatorrhée, douleur abdominale basse, rigidité abdominale, selles anormales, défécation impérieuse, dyspepsie, selles pâles ou décolorées

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : réactions au point d'injection (induration, granulome, masse, nodule, prurit, tuméfaction, éruptions), pyrexie, frissons, maladie pseudogrippale

Troubles hépatobiliaires : fistule biliaire, insuffisance hépatique

Troubles du système nerveux : syncope

Investigations : baisse de la glycémie, élévation de la gamma-glutamyltransférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : altération de la tolérance au glucose

Troubles psychiatriques : nervosité, dépression

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, prurit généralisé, lésions cutanées, sécheresse de la peau

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie

Anomalies cardiaques : bradycardie

Troubles visuels : vision trouble

Étude 730 – syndrome carcinoïde

L'innocuité du lanréotide à raison de 120 mg chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines confirmées par histopathologie et ayant des antécédents de syndrome carcinoïde (rougeur de la peau et/ou diarrhée) a été évaluée dans le cadre de l'étude 730, menée à double insu et contrôlée par placebo durant 16 semaines, suivie d'un traitement en mode ouvert. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le lanréotide (n = 59) ou un placebo (n = 56) administré par injection sous-cutanée profonde une fois toutes les 4 semaines. Les patients des deux groupes de l'étude 730 avaient accès à l'octréotide administré par voie sous-cutanée comme médicament de secours pour soulager les symptômes. L'innocuité a été évaluée jusqu'à 5,4 ans, la durée moyenne d'exposition ayant été de 2,1 ans.

Les effets indésirables signalés dans l'étude 730 étaient généralement comparables à ceux de l'étude 726 pour les patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 5 et autres effets indésirables connexes** survenus au cours de l'étude 726 avec une incidence comprise entre < 5 % et ≥ 1 %). À la 16^e semaine de l'étude 730, les effets indésirables survenus chez > 5 % des patients pendant le traitement par lanréotide et plus fréquemment que chez les patients sous placebo (fréquence > 5 % plus élevée) étaient respectivement les céphalées (12 % vs 5 %), les étourdissements (soit respectivement 7 % vs 0 %) et les spasmes musculaires (soit respectivement 5 % vs 0 %). À la 16^e semaine de l'étude 730, les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients sous lanréotide étaient les nausées (5,2 %) comparativement aux patients sous placebo (1,8 %).

Effets indésirables dont l'incidence se situait entre < 5 % et ≥ 1 % sous lanréotide au cours de la phase à double insu (à la 16^e semaine) de l'étude clinique 730 sur le syndrome carcinoïde :

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie microcytaire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité permanente

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, vomissements, flatulence, constipation, douleur abdominale haute, gastrite, selles pâles

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : fatigue, asthénie, douleur au point d'injection

Investigations : perte de poids, viscosité sanguine accrue

Troubles du métabolisme et de la nutrition : baisse de l'appétit, hypoglycémie

Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements, tremblements

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie

Effets indésirables à long terme dans le cadre de l'étude 730 :

Les effets indésirables susmentionnés survenus entre le début et la 16^e semaine de l'étude ont persisté et ont également été signalés au cours de la phase sans insu de l'étude 730. En outre, les effets indésirables signalés uniquement au cours de la phase sans insu (où la durée médiane d'exposition au lanréotide était d'environ 20 mois), mais pas au cours de la phase à double insu de 16 semaines, chez ≥ 1 % des patients traités par lanréotide, comprenaient la

cholélithiase (5,9 %), la distension abdominale (3,0 %), l'hyperglycémie (3,0 %), les spasmes musculaires (2,0 %), la dyspepsie (2,0 %) et l'induration au point d'injection (2,0 %), ainsi que les effets indésirables suivants survenus à une incidence de 1,0 % chacun : diarrhée, douleur buccale, diabète sucré de type 2, neuropathie périphérique, altération de la tolérance au glucose, altération de la glycémie à jeun, augmentation de la glycémie, élévation du taux sanguin de triglycérides, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase, œdème périphérique, douleur viscérale, nodule, érythème au point d'injection, prurit au point d'injection, arthralgie, douleur osseuse, hyperémie conjonctivale, acouphènes, dysménorrhée, bouffées de chaleur, état confusionnel, hyperhidrose, sueurs nocturnes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu fréquents suivants ont été signalés à une fréquence < 1 %.

Étude 717 – acromégalie

Anomalies au point d'administration : nodule au point d'injection

Troubles gastro-intestinaux : stéatorrhée

Affections de la peau et des phanères : réaction cutanée allergique

Étude 726 – TNE entéropancréatiques

Affections de la peau et des phanères : réaction cutanée allergique

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Données d'essai clinique

Étude 717 – acromégalie

Une légère anémie n'est pas rare chez les patients atteints d'acromégalie. Aucune modification cliniquement significative des paramètres hématologiques ou biochimiques n'a été observée lors de l'étude pivot sur le lanréotide. On n'a observé que de faibles baisses moyennes entre les valeurs de départ à la semaine 52 et les dernières valeurs disponibles pour tous les paramètres érythrocytaires, notamment le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la numération érythrocytaire. Aucune tendance n'a été mise en évidence en ce qui concerne la variation par rapport aux valeurs initiales des paramètres érythrocytaires et biochimiques.

Dans deux autres études sur le lanréotide, aucune modification cliniquement significative des paramètres hématologiques ou biochimiques n'a été observée au cours du traitement.

Étude 726 – TNE entéropancréatiques

Aucune variation cliniquement importante des paramètres hématologiques n'a été observée.

Environ 23 % des patients sous lanréotide ont vu leur taux d'HbA_{1c} passer de normal (au départ) à élevé (lors de la dernière évaluation) contre 4 % des patients sous placebo.

Étude 730 – syndrome carcinoïde

Aucune modification cliniquement significative des paramètres hématologiques ou biochimiques n'a été observée.

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Des épisodes de malaise suite à l'injection, avec signes de dysautonomie, ont été signalés en de rares occasions. De rares cas d'induration persistante au point d'injection ont été signalés.

Des cas d'abcès au point d'injection recommandé ont été signalés. Des réactions allergiques associées au lanréotide (y compris œdème de Quincke, anaphylaxie et hypersensibilité) ont été rapportées dans le contexte de post-commercialisation.

Des troubles hépatobiliaires et pancréatiques, y compris des cas de cholécystite, de cholangite et de pancréatite, qui ont parfois nécessité une cholécystectomie, ont été signalés.

Des troubles gastro-intestinaux, notamment une insuffisance pancréatique exocrine et une stéatorrhée, ont été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration concomitante de ^{Pi}MYTOLAC^{MD} et de cyclosporine peut faire baisser le taux sanguin de cyclosporine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les effets gastro-intestinaux de ^{Pi}MYTOLAC^{MD} peuvent réduire l'absorption intestinale des médicaments administrés de façon concomitante. Aucune interaction significative avec la vitamine K n'a été observée lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le lanréotide.

Les interactions avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont improbables étant donné la liaison modérée du lanréotide aux protéines sériques (78 % en moyenne).

Le risque d'interaction entre la lidocaïne et le lanréotide a été étudié. Le taux de liaison de la lidocaïne dans le sérum a diminué, de 78,84 à 68,28 %, lorsque la concentration est passée de 4 à 20 µM. Le taux de liaison est resté inchangé en présence de 400 nM de lanréotide. Cela confirme qu'en raison de son taux de liaison total modéré, de son affinité moyenne pour la glycoprotéine acide alpha-1 (65000 M⁻¹) et de sa très faible concentration sérique thérapeutique (-100 nM), le lanréotide ne peut pas déloger les autres médicaments liés à cette protéine.

Les interactions potentielles entre le lanréotide et la cyclosporine et la vitamine K ont été évaluées. Le lanréotide a réduit la biodisponibilité de la cyclosporine orale d'environ 20 %. Aucune interaction significative avec la vitamine K n'a été observée.

Les publications comparant le lanréotide à Sandostatine et à Somatostatine UCB indiquent que la principale interaction pharmacodynamique susceptible de se produire est l'inhibition de la sécrétion de glucagon, qui pourrait provoquer une hypoglycémie chez les patients atteints de diabète traités, notamment les insulino-dépendants. Par conséquent, les besoins en insuline des patients insulino-dépendants pourraient être diminués.

Les quelques données publiées indiquent que les analogues de la somatostatine peuvent réduire la clairance métabolique des composés métabolisés par les enzymes du cytochrome

P450, ce qui peut être dû à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme il n'est pas exclu que le lanréotide puisse avoir cet effet, les autres médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (p. ex., sirolimus, tacrolimus) doivent être utilisés avec prudence.

L'administration concomitante de médicaments bradycardiogènes (bêtabloquants par exemple) peut avoir un effet additif sur le ralentissement de la fréquence cardiaque associé au traitement par ^{Pr}MYTOLAC^{MD}. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments administrés en concomitance.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments mentionnés ici est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

• Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments causant une bradycardie (p. ex., bêtabloquants)	T	L'administration concomitante de ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} avec des médicaments causant une bradycardie peut produire un effet additif sur le ralentissement de la fréquence cardiaque associé au traitement par ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} .	Des ajustements de la dose des médicaments administrés en concomitance peuvent être nécessaires.
Bromocriptine	T	L'administration concomitante de ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} et de bromocriptine augmente la disponibilité de la bromocriptine.	Des réductions de la dose des médicaments administrés en concomitance doivent être envisagées.
Cyclosporine	É	L'administration concomitante d'une injection de ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} avec la cyclosporine peut diminuer la concentration sanguine de la cyclosporine.	La concentration sanguine de la cyclosporine doit être surveillée; un ajustement de la dose de cyclosporine pourrait être nécessaire afin de maintenir la concentration thérapeutique du médicament.

Médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 possédant un faible index thérapeutique (p. ex., sirolimus, tacrolimus)	T	Le lanréotide peut diminuer la clairance métabolique des composés métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 possédant un faible index thérapeutique (p. ex., sirolimus, tacrolimus) en concomitance avec ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} .	Des réductions de la dose des médicaments administrés en concomitance doivent être envisagées.
Insuline et hypoglycémisants oraux	EC	Comme la somatostatine et d'autres analogues de la somatostatine, le lanréotide inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon.	La glycémie doit être surveillée lors de la mise en route du traitement par ^{Pr} MYTOLAC ^{MD} ou lorsque la dose est modifiée; le traitement antidiabétique doit également être ajusté en conséquence (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

É : étude de cas; EC : essai clinique; T : théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-analyses de laboratoire

Les interactions avec les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lanréotide est un analogue synthétique octapeptidique de la somatostatine naturelle. La somatostatine est un peptide endogène présent dans plusieurs zones du système nerveux central et dans le tractus gastro-intestinal. Elle a des effets inhibiteurs très puissants sur différents types de cellules.

Comme la somatostatine naturelle, le lanréotide est un peptide inhibiteur de plusieurs mécanismes endocrines, neuroendocrines et exocrines. Il possède une forte affinité pour les récepteurs de la somatostatine de type 2 (SSTR2) et de type 5 (SSTR5) qu'on retrouve à la fois dans l'hypophyse et le pancréas, ainsi que dans les tumeurs hypophysaires sécrétrices

d'hormone de croissance. À l'inverse, il a beaucoup moins d'affinité pour les récepteurs de la somatostatine 1, 3 et 4. Cela lui confère une relative spécificité d'action sur la sécrétion d'hormone de croissance qui le rend tout indiqué pour le traitement de l'acromégalie.

• **Tableau 7 : Comparaison de l'inhibition de la liaison d'un ligand radioactif aux récepteurs recombinants humains de la somatostatine (Ki) par le lanréotide et l'octréotide (étude RO-10)**

Récepteur	Lanréotide (nM) Moyenne ± ETM	Octréotide (nM) Moyenne ± ETM
hSSTR1	2022 ± 394	1154 ± 307
hSSTR2	0,75 ± 0,09	0,53 ± 0,07
hSSTR3	75,2 ± 2,7	40,2 ± 8,1
hSSTR4	1826 ± 264	5029 ± 2001
hSSTR5	5,25 ± 0,80	6,77 ± 0,96

ETM : erreur type de la moyenne

Plusieurs mécanismes d'inhibition de la prolifération cellulaire par les analogues de la somatostatine ont été postulés. Il pourrait y avoir un effet antitumoral direct dû à l'activation des récepteurs de la somatostatine à la surface des cellules tumorales, entraînant la modulation des voies de signalisation intracellulaire. Il est possible également que les analogues de la somatostatine exercent un effet antitumoral indirect en inhibant les facteurs de croissance mitogènes comme l'IGF et en inhibant l'angiogenèse par interaction avec les récepteurs de la somatostatine sur les cellules endothéliales et les monocytes.

10.2 Pharmacodynamie

Selon les études pharmacologiques primaires, le lanréotide réduit la sécrétion spontanée de GH proportionnellement à la dose chez les volontaires sains et les patients atteints d'acromégalie.

La relation PC/PD entre l'inhibition de la GH et la concentration sérique de lanréotide a été déterminée dans deux analyses portant respectivement sur 129 et 107 patients traités par lanréotide. Les résultats de ces études ont indiqué que le lanréotide a une capacité maximale d'inhibition de la GH de 82 %. La concentration de lanréotide procurant la moitié du maximum d'inhibition de la GH (CE50) chez les répondeurs était de 0,206 à 0,612 ng/mL et le taux sérique médian de lanréotide nécessaire pour réduire la GH à 2,5 ng/mL (C2,5) de 0,95 à 1,1 ng/mL. Les non-répondeurs sont réfractaires au traitement par le lanréotide même à des concentrations élevées.

Une étude exploratoire chez des patients porteurs de larges adénomes hypophysaires non traités au préalable laisse croire que le lanréotide réduit le volume de la tumeur hypophysaire.

Le potentiel de formation d'anticorps anti-lanréotide a été examiné lors des études d'efficacité de ce médicament. Les investigations en laboratoire ont montré qu'une liaison non spécifique (LNS) > 10 % est présente chez une petite minorité de patients traités par le lanréotide et que, chez quelques patients, la liaison est spécifique au lanréotide et associée à des anticorps sériques.

Aucun des spécimens testés ne liait la somatostatine. Les profils d'innocuité des patients présentant une LNS < 10 %, entre 10 % et 30 % et > 30 % étaient similaires, et rien n'indiquait que l'un des effets indésirables graves signalés était dû à des réactions d'hypersensibilité. Les investigations cliniques n'ont pas montré une réponse au lanréotide différente entre les patients présentant une LNS > 10 % ou > 25 % et les patients ne présentant pas de LNS à ces niveaux.

La majorité des patients affichant une hausse du taux plasmatique de chromogranine A et/ou du taux urinaire de 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole-acétique) traités par lanréotide ont présenté une baisse du taux de ces marqueurs tumoraux.

- **Pharmacodynamie clinique**

La posologie et la concentration du lanréotide ont été déterminées d'après les résultats d'une analyse de la relation entre les taux sériques de lanréotide et les taux plasmatiques de GH. Cette analyse a été effectuée à partir des données de cinq essais cliniques au cours desquels un éventail de doses de lanréotide, de voies d'administration et de durées ont été utilisées. Le principal résultat de cette analyse était que la concentration de lanréotide nécessaire pour abaisser le taux de GH à 2,5 ng/mL se situait entre 2 et 3,5 ng/mL (à ces concentrations, le taux de GH se normalisait chez 60 à 81 % des patients). Les non-répondeurs sont réfractaires au traitement par le lanréotide même à des concentrations élevées de lanréotide.

Dans le cadre de l'étude 730, la réduction du taux urinaire moyen d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) à la 12^e semaine par rapport au début de l'étude a été plus importante dans le groupe de patients atteints du syndrome carcinoïde traités par lanréotide à raison de 120 mg toutes les 4 semaines que dans le groupe de sujets ayant reçu le placebo.

- **Effets pharmacologiques secondaires**

Les effets pharmacologiques secondaires du lanréotide sont les mêmes que ceux observés avec les analogues de la somatostatine. Chez les vertébrés, la somatostatine est largement distribuée dans les cellules de l'ensemble de l'organisme et exerce des effets pléiotropiques. Par conséquent, les effets du lanréotide sur plusieurs systèmes physiologiques régulés par la somatostatine, comme l'inhibition de l'insuline, du glucagon et de la somatostatine, ont été étudiés.

Le lanréotide a entraîné un tableau physiologique de légère intolérance au glucose, caractérisé par une réduction des taux plasmatiques d'insuline et de peptide C et par une augmentation des taux plasmatiques de glucose. Cet effet dépendait de la dose et s'atténuait durant les sept jours d'administration. Une étude effectuée chez des patients atteints de diabète sucré de type I ou II a permis d'évaluer les effets d'une perfusion continue de lanréotide maintenue pendant 21 jours. Le lanréotide a semblé réduire les besoins en insuline des patients atteints de diabète sucré et n'a exercé qu'un effet transitoire sur la glycémie.

Cinq études ont été effectuées pour déterminer les effets du lanréotide sur la sécrétion des hormones digestives chez des sujets sains. Comme la somatostatine, le lanréotide a réduit significativement les taux de polypeptide pancréatique, de motiline et de peptide inhibiteur gastrique (ASC) et la sécrétion postprandiale de gastrine, mais sans modifier le taux de sécrétine.

La somatostatine inhibe la sécrétion de bile et celle de bicarbonate et d'enzymes par le pancréas. De façon similaire, le lanréotide a réduit le volume des sécrétions pancréatiques à stimulation exogène (sécrétine et cholécystokinine [CCK]) et la sécrétion pancréatique de bicarbonate et d'amylase seulement le deuxième jour suivant l'administration. Le lanréotide n'a pas significativement affecté la sécrétion biliaire à stimulation exogène de bilirubine. La sécrétion d'amylase et de bilirubine stimulée par un repas (ASC) a été significativement inhibée par le lanréotide le jour 2 seulement.

La somatostatine inhibe la sécrétion d'acide gastrique en inhibant la gastrine et en agissant directement sur les cellules pariétales. Le lanréotide a augmenté, de façon proportionnelle à la dose, le pH gastrique médian et la durée de la baisse d'acidité lorsqu'il était administré sous forme de perfusion durant 24 heures.

Le tube digestif et le pancréas humains contiennent un grand nombre de cellules sécrétrices de somatostatine. La somatostatine inhibe la sécrétion intestinale des substances suivantes : calcium, glucose, galactose, glycérol, fructose, xylose, lactose, acides aminés, triglycérides et eau.

Lors des études, comme prévu, le lanréotide a réduit significativement les sécrétions jéjunales – stimulées par la PGE-1 – d'eau, de sodium, de potassium et de chlorure.

La somatostatine réduit le flux sanguin vers l'intestin grêle. Elle inhibe le flux sanguin mésentérique et restreint le flux porte par constriction des vaisseaux sanguins splanchniques. Quelques études ont montré que la GH et l'IGF-1 augmentent le taux de filtration glomérulaire (TFG) et le flux plasmatique rénal chez les volontaires sains, et que l'octréotide, un analogue de la somatostatine, réduit le TFG chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant et ceux atteints d'acromégalie. Trois études ont porté sur les effets du lanréotide sur les flux sanguins rénal et splanchnique chez des sujets sains.

Ces études ont montré que le lanréotide diminue le flux veineux porte et celui de l'artère mésentérique supérieure, mais n'a pas d'effet sur le flux sanguin rénal.

L'inhibition de la contractilité de la vésicule biliaire est un effet connu de cette classe de médicaments. L'analogue de la somatostatine octréotide inhibe la contractilité de la vésicule biliaire et favorise la formation de calculs biliaires. Environ 18 % des patients traités de façon chronique développent soit des agrégats ou des calculs biliaires.

Comme prévu, une seule injection de lanréotide a aussi inhibé de façon significative la contraction basale et postprandiale de la vésicule biliaire. La somatostatine inhibe la sécrétion de la thyroïdolibérine (TRH) chez l'humain. Cet effet s'observe facilement chez les patients hypothyroïdiens ou sous stimulation par la TRH. Les trois études qui portaient sur les effets du lanréotide sur les paramètres thyroïdiens ont confirmé que le lanréotide administré en perfusion continue inhibe significativement la thyroïdostimuline (TSH) nocturne chez les volontaires sains et modifie légèrement les taux de TSH par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints d'acromégalie lorsqu'elle est administrée de façon répétée. La somatostatine inhibe la sécrétion de prolactine. Dans les prolactinomes en culture, cette inhibition semble être médiée par le récepteur 5 de la somatostatine (SSTR5), mais pas par le récepteur SSTR2. Les prolactinomes semblent exprimer seulement SSTR1 et SSTR5, et l'expression de SSTR5 est corrélée à la régulation de la prolactine. Les taux de prolactine ont été mesurés dans deux études sur le lanréotide, où le traitement par le lanréotide a réduit les taux de prolactine.

Bien qu'une administration aiguë de somatostatine inhibe fortement les sécrétions pancréatiques exocrines, les études publiées sur des traitements prolongés font état de résultats divergents. Les données issues des études sur l'octréotide, analogue de la somatostatine, semblent indiquer que le degré d'inhibition des sécrétions pancréatiques peut diminuer avec un traitement continu. L'inhibition de la sécrétion des enzymes pancréatiques a persisté après six jours de traitement par l'octréotide, mais le degré d'inhibition a diminué, passant de 80 % à environ 60 % des valeurs de contrôle, ce qui indique une résistance à l'effet inhibiteur de l'octréotide sur la sécrétion d'enzyme stimulée par la CCK. Une tendance similaire a été observée avec l'administration aiguë et chronique de lanréotide.

Les investigations en laboratoire réalisées dans le cadre des études cliniques portant sur des patients atteints d'acromégalie traités par lanréotide montrent que le pourcentage de patients ayant des anticorps présumés à un moment donné après le traitement est faible (moins de 1 à 4 % des patients dans les études où la recherche d'anticorps a été effectuée). La présence d'anticorps n'a pas semblé influencer sur l'efficacité et l'innocuité du lanréotide.

Dans le cadre de l'étude 726, la formation d'anticorps anti-lanréotide a été évaluée par radio-immunoprécipitation. L'incidence d'anticorps anti-lanréotide chez les sujets atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques recevant le lanréotide était de 3,7 % (3/82) à 24 semaines, de 10,4 % (7/67) à 48 semaines, de 10,5 % (6/57) à 72 semaines et de 9,5 % (8/84) à 96 semaines. La recherche d'anticorps neutralisants n'a pas été effectuée. Dans le cadre de l'étude 730, il y a eu formation d'anticorps anti-lanréotide chez moins de 2 % (2 sur 108) des patients atteints du syndrome carcinoïde traités par lanréotide.

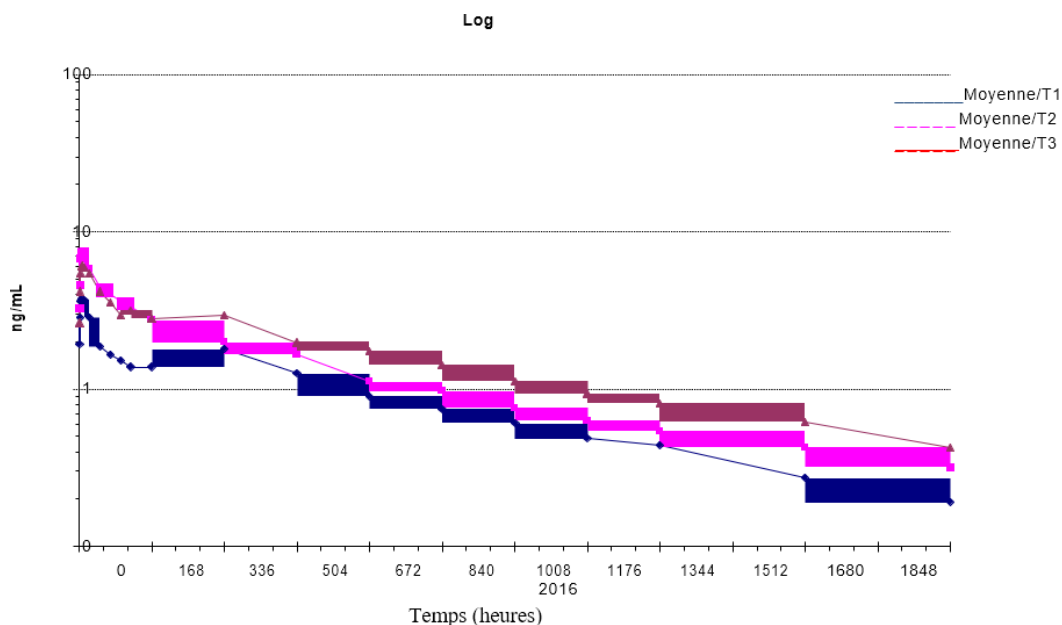
La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode utilisée. En outre, l'incidence observée de la présence d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants) d'après la méthode employée peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps dirigés contre le lanréotide à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

10.3 Pharmacocinétique

- **Pharmacocinétique du lanréotide chez des volontaires sains**

Une étude pharmacocinétique descriptive du lanréotide a été effectuée après une injection unique sous-cutanée (s.c.) profonde de la forme Autogel chez des volontaires sains. Les résultats de cette étude montrent que le profil de libération du lanréotide correspond approximativement à un modèle log-linéaire à la suite d'une injection s.c. profonde (Figure 1).

- **Figure 1. Superposition des courbes de concentration plasmatique moyenne de lanréotide (ng/mL) en fonction du temps après une injection s.c. profonde de lanréotide (T1 = 60 mg, T2 = 90 mg, T3 = 120 mg)**



Les paramètres pharmacocinétiques standard qui ont été surveillés au cours de cette étude à la suite d'une injection s.c. profonde de lanréotide à des volontaires sains sont résumés ci-dessous.

• **Tableau 8a : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lanréotide chez des volontaires sains après une injection s.c. profonde unique de 60, 90 ou 120 mg de lanréotide**

Paramètre	60 mg (N = 13)			90 mg (N = 13)			120 mg (N = 12)		
	Moyenne	ÉT	CV %	Moyen	ÉT	CV %	Moyenne	ÉT	CV %
C _{max} (ng/mL)	4,246	1,934	45,55	8,391	4,915	58,57	6,785	3,641	53,66
ASC _t	1634,61	435,1	26,62	2453,7	816,66	33,28	2984,81	1024,	34,33
ASC _∞ (h·ng/mL)	1904,98	564,0	29,61	2984,3	1214,04	40,68	3552,26	947,3	26,67
t _½ (h)	664	455	68,52	860	431	50,12	816	334	40,93
t _{max} (h)*	8 (4 à 336)	--	--	12 (4 à	--	--	7 (2 à 48)	--	--
t _{lag} (h)	< 1,0	0,0	--	< 1,0	0,0	--	< 1,0	0,0	--
MRT (h)	940,62	462,8	49,20	1009,8	568,17	56,26	1102,13	469,6	42,61
MAT (h)	939,78	463,0	49,27	1009,1	568,28	56,31	1101,29	469,4	42,63
F (%)	83,25	34,56	41,51	78,14	25,87	33,11	80,87	24,18	29,90

* médiane (intervalle); ASC_∞ : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, du temps 0 jusqu'à l'infini; ASC_t : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, du temps 0 jusqu'à la dernière concentration quantifiable; C_{max} : concentration sérique maximale; CV : coefficient de variation; ÉT : écart type; F : biodisponibilité absolue; h : heure; MAT : temps d'absorption moyen; MRT : temps de séjour moyen; N : nombre de sujets; t_½ : demi-vie d'élimination; t_{lag} : temps de latence; t_{max} : moment de l'atteinte de la concentration maximale

L'ASC_t et l'ASC_∞ ont toutes deux augmenté avec la dose. La C_{max} a augmenté avec le passage de 60 à 90 mg, mais à 120 mg, une valeur intermédiaire a été obtenue. La forte variabilité intersujets observée pour ce paramètre pourrait expliquer pourquoi la C_{max} n'a pas varié proportionnellement à la dose. On a également observé une certaine variabilité du t_{max} (entre 2 et 48 heures), sauf chez deux sujets qui ont présenté une valeur inattendue de 336 heures. Aucune différence importante n'a été observée pour les valeurs médianes de ces paramètres (de 7 à 12 heures). Les valeurs des autres paramètres, soit t_½, t_{lag}, MRT, MAT et F (%), étaient similaires dans les trois groupes posologiques. La t_½ moyenne a varié de 664 à 860 heures (28 à 36 jours) et la biodisponibilité de 78 à 83 %.

Des études menées chez des sujets âgés sains ayant reçu la préparation à libération immédiate de lanréotide ont montré une augmentation de 85 % de la demi-vie et de 65 % du MRT du lanréotide par rapport aux volontaires jeunes sains. Cependant, il n'y a pas eu de changement dans l'ASC ni dans la C_{max} du lanréotide chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes sains.

Pharmacocinétique du lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie

• **Tableau 8b1 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lanréotide chez des patients atteints d'acromégalie après quatre doses de 60, 90 ou 120 mg de lanréotide**

Paramètre	60 mg		90 mg		120 mg	
	Moyenne	ÉT	Moyenne	ÉT	Moyenne	ÉT
C _{max,eq} (ng/mL)	3,821	0,509	5,694	1,672	7,685	2,470
ASC _T (h·ng/mL)	1650,96	204,72	2042,64	410,40	3039,84	663,84

$t_{\max,eq}$ (j)*	84,62	(84,17 – 85,99)	84,29	(84,17 – 85,99)	84,66	(84,33 – 85,97)
$C_{\min,eq}$ (ng/mL)	1,822	0,304	2,511	0,882	3,762	1,012
C_{moy} (ng/mL)	2,457	0,305	3,040	0,611	4,523	0,988
PTF (%)	81	--	108	--	86	--

* médiane (intervalle); ASC_T : aire sous la courbe de la concentration sérique durant un intervalle posologique; $C_{\max,eq}$: concentration sérique maximale à l'état d'équilibre; $C_{\min,eq}$: concentration sérique minimale à l'état d'équilibre; C_{moy} : concentration moyenne; ÉT : écart-type; j : jour; PTF : *Peak Trough Fluctuation* (amplitude des concentrations); $t_{\max,eq}$: moment de l'atteinte de la concentration maximale à l'état d'équilibre

Les principaux résultats pharmacocinétiques concernant le lanréotide sont issus d'une étude unicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, qui a évalué le profil pharmacocinétique du lanréotide chez 18 patients atteints d'acromégalie active ayant reçu une dose fixe de 60, de 90 ou de 120 mg, à quatre reprises, à 28 jours d'intervalle.

Après l'injection d'une dose unique, la pharmacocinétique du lanréotide était indépendante de la dose dans la gamme de 60 à 120 mg. Les paramètres pharmacocinétiques $C_{\min,1}$, C_{\max} et ASC_T étaient proportionnels à la dose comme l'indique le [tableau 8b2](#), ci-dessous.

• **Tableau 8b2 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm ÉT) après l'injection d'une première dose de lanréotide (60, 90 ou 120 mg) chez des patients atteints d'acromégalie**

Paramètre (unités)	60 mg			90 mg			120 mg			p
	Moyenn e	ÉT	N	Moyenne	ÉT	N	Moyenne	ÉT	N	
t_{\max} (j)	0,25 (0,17-0,98)		6	0,25 (0,25-1,00)		5	0,98 (0,24-0,99)		5	0,433
C_{\max} (ng·mL ⁻¹)	1,650	0,623	6	3,543	2,546	5	3,053	0,932	5	0,694 ⁽²⁾
C_{\min} (ng·mL ⁻¹)	0,725	0,191	6	0,973	0,199	5	1,406	0,306	6	0,699 ⁽²⁾
ASC_T (ng·mL ⁻¹ j)	22,27	6,42	6	37,29	14,23	5	48,49	15,36	6	0,864 ⁽²⁾

ASC_T : aire sous la courbe de la concentration sérique pendant un intervalle posologique; C_{\max} : concentration sérique maximale; C_{\min} : concentration sérique minimale; ÉT : écart-type; j : jour; N : nombre de sujets; t_{\max} : moment de l'atteinte de la concentration maximale

(1) Pour ce paramètre, les valeurs indiquées sont la médiane et l'intervalle

(2) Valeur p correspondant aux paramètres pharmacocinétiques normalisés par dose

Le lanréotide a affiché un profil pharmacocinétique linéaire après l'administration répétée tous les 28 jours de doses allant de 60 à 120 mg ([tableau 8b2](#)). Les paramètres pharmacocinétiques $C_{\min,eq}$, $C_{\max,eq}$ et ASC ont augmenté proportionnellement à la dose de façon linéaire. Pendant l'intervalle entre les injections, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre (C_{moy}) qui ont été observées étaient respectivement 2,457, 3,040 et 4,523 ng·mL⁻¹ pour les doses de 60, 90 et 120 mg.

• **Tableau 8b3 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (moyenne \pm ET) après l'injection de quatre doses de lanréotide (60, 90 ou 120 mg) chez des patients atteints d'acromégalie**

Paramètre (unités)	60 mg			90 mg			120 mg			p
	Moyenne	ÉT	N	Moyenne	ÉT	N	Moyenne	ÉT	N	
$t_{\max,eq}$ (1) (j)	84,62 (84,17-85,99)			84,29 (84,17-85,99)			84,66 (84,33-85,97)			0,615(2)
$C_{\max,eq}$ (ng·mL ⁻¹)	3,821	0,509	4	5,694	1,672	6	3,053	0,932	6	0,974(2)
$C_{\min,eq}$ (ng·mL ⁻¹)	1,822	0,304	4	2,511	0,882	6	3,762	1,012	6	0,721(2)
ASC _T (ng·mL ⁻¹ ·j)	68,79	8,53	4	85,11	17,10	6	4,523	0,988	6	0,279(2)
C_{moy} (ng·mL ⁻¹)	2,457	0,305	4	3,040	0,611	6	4,523	0,988	6	0,289(2)

ASC_T : aire sous la courbe de la concentration sérique pendant un intervalle posologique; $C_{\max,eq}$: concentration sérique maximale à l'état d'équilibre; $C_{\min,eq}$: concentration sérique minimale à l'état d'équilibre; C_{moy} : concentration moyenne; ÉT : écart-type; j : jour; N : nombre de sujets; t_{\max} : moment de l'atteinte de la concentration maximale à l'état d'équilibre

(1) Pour ce paramètre, les valeurs indiquées sont la médiane et l'intervalle

(2) Valeur p correspondant aux paramètres pharmacocinétiques normalisés par dose

L'amplitude des concentrations (*peak trough fluctuation*) pendant l'intervalle posologique était indépendante de la dose dans la gamme de 60 à 120 mg avec des valeurs respectives de 81 %, 108 % et 86 % pour les doses de 60, 90 et 120 mg.

Quatre administrations consécutives de lanréotide ont entraîné une légère accumulation indépendante de la dose, avec un indice d'accumulation moyenne d'environ 2,7. Cette accumulation n'est pas surprenante compte tenu de la longue demi-vie du lanréotide.

Après une injection unique de lanréotide 60, 90 et 120 mg dans l'étude 717, la $C_{\min 1}$ a augmenté en fonction de la dose de lanréotide. Les taux sériques minimums après au moins quatre injections de lanréotide consécutives à la même dose (état d'équilibre) ont également augmenté en fonction de la dose. Malgré une augmentation de la $C_{\min,eq}$ un peu moins que proportionnelle à la dose lorsqu'on compare les doses de 60 et 120 mg, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les doses normalisées ($C_{\min,eq}/\text{dose}$). Ces résultats indiquent que le lanréotide affiche un profil pharmacocinétique linéaire chez les patients atteints d'acromégalie dans l'intervalle de 60 à 120 mg après quatre injections consécutives de lanréotide espacées de 28 jours. Une accumulation modérée de lanréotide dans l'organisme a également été observée pendant cette étude pour toutes les doses, avec des indices d'accumulation moyenne (R_{ac}) de 2,6 (60 mg), 3,2 (90 mg) et 2,8 (120 mg).

La C_{\max} moyenne suivant la première injection de lanréotide était de deux à quatre fois plus élevée que la C_{\min} moyenne après la première administration de lanréotide ($C_{\min 1}$), ce qui indique l'absence de tout effet de décharge pour les trois doses testées (60, 90 et 120 mg) de cette préparation. Les observations effectuées après plusieurs injections s.c. profondes corroboraient ce fait.

Les données pharmacocinétiques des études visant à évaluer des intervalles posologiques prolongés de lanréotide 120 mg (6 ou 8 semaines), ont montré des valeurs moyennes de C_{min} à l'état d'équilibre se situant respectivement entre 1,6 et 2,3 ng/mL pour les intervalles posologiques de 8 et de 6 semaines. La médiane de concentration minimale efficace de lanréotide nécessaire pour abaisser le taux de GH à $\leq 2,5$ ng/mL variait de 0,95 à 1,13 ng/mL.

Les études visant à évaluer des intervalles posologiques prolongés de lanréotide 120 mg (6 ou 8 semaines) n'ont pas été menées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles concernant l'utilisation du lanréotide 120 mg à intervalles de 6 ou de 8 semaines chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave.

- **Pharmacocinétique du lanréotide chez les patients atteints de TNE entéropancréatiques**

Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 290 patients atteints de TNE entéropancréatiques traités par lanréotide, une libération initiale rapide du lanréotide a été observée, avec une C_{max} moyenne de $7,49 \pm 7,58$ ng/mL obtenue au cours du premier jour suivant l'injection d'une dose unique. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après 4 ou 5 injections de 120 mg de lanréotide toutes les 4 semaines et se sont maintenues jusqu'à la dernière évaluation (≤ 96 semaines après la première injection). À l'état d'équilibre, la concentration maximale moyenne était de $13,9 \pm 7,44$ ng/mL et la concentration sérique minimale moyenne était de $6,56 \pm 1,99$ ng/mL. La valeur moyenne de la demi-vie terminale apparente était de $49,8 \pm 28,0$ jours.

Les divers paramètres pharmacocinétiques (estimation empirique bayésienne a posteriori) proviennent d'un modèle PC de population comprenant 290 patients porteurs d'une TNE entéropancréatique. Les statistiques descriptives de ces paramètres sont présentées au [tableau 8c1](#).

- **Tableau 8c1 : Résumé des statistiques relatives aux paramètres pharmacocinétiques du lanréotide d'après un modèle de population**

	Cl/F (L/jour) [a]	V/F (L)	K_A (jour ⁻¹)	$t_{1/2}K_A$ (jours)
Lanréotide à 120 mg (N = 298)				
Moyenne (ET)	519 (129)	26,3 (30,2)	0,0174 (0,00900)	49,8 (28,0)
Moyenne géométrique	503	20,7	0,0156	44,4
Médiane	504	18,3	0,0157	44,3
5 ^e et 95 ^e percentiles	327-743	13,1-85,9	0,00750-0,0358	19,3-93,0

Cl/F : clairance plasmatique totale apparente; K_A : constante d'absorption; $t_{1/2}K_A$: demi-vie d'absorption; V/F : volume de distribution apparent

^a Seulement 290 sujets ont fourni au moins une concentration et ont été inclus dans le modèle pharmacocinétique, mais les paramètres pharmacocinétiques ont été simulés pour l'ensemble de la population (N = 298).

On a également simulé les paramètres d'exposition au lanréotide 120 mg après une dose unique et à l'état d'équilibre à partir du modèle. Le [tableau 8c2](#) résume les statistiques après une dose unique et le [tableau 8c3](#), celles à l'état d'équilibre.

• **Tableau 8c2 : Résumé des statistiques relatives aux paramètres d'exposition au lanréotide 120 mg après une dose unique**

	ASC₀₋₂₈ (ng*jour/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{moy} (ng/mL)
Moyenne (ÉT)	88,6 (40,1)	7,49 (7,58)	2,40 (0,930)	3,44 (1,57)
Moyenne géométrique	80,1	5,73	2,20	3,11
Médiane	83,8	5,39	2,38	3,24
5 ^e et 95 ^e percentiles	38,5-162	2,17-20,6	1,14-4,05	1,48-6,33

ASC : aire sous la courbe durant l'intervalle posologique (4 semaines); C_{max} : concentration sérique maximale; C_{min} : concentration sérique minimale; C_{moy} : concentration moyenne durant l'intervalle posologique (4 semaines); ÉT : écart type

• **Tableau 8c3 : Résumé des statistiques relatives aux paramètres d'exposition au lanréotide 120 mg à l'état d'équilibre**

	ASC₀₋₂₈ (ng*jour/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{moy} (ng/mL)
Moyenne (ÉT)	239 (64,8)	13,9 (7,44)	6,56 (1,99)	8,64 (2,36)
Moyenne géométrique	232	12,8	6,23	8,35
Médiane	231	11,9	6,49	8,41
5 ^e et 95 ^e percentiles	158-358	7,69-25,5	3,53-9,99	5,49-12,9

ASC : aire sous la courbe durant l'intervalle posologique (4 semaines); C_{max} = concentration sérique maximale; C_{min} : concentration sérique minimale; C_{moy} : concentration moyenne durant l'intervalle posologique (4 semaines); ÉT : écart type

Distribution

Les études sur le lanréotide après administration intraveineuse à des doses de 7, 21 et 42 µg/kg ont montré qu'il présente une distribution extravasculaire limitée, avec un V_{ss} moyen de 0,186 à 0,194 L/kg.

Les études de liaison du lanréotide aux protéines sériques humaines réalisées *in vitro* ont donné une plage de valeurs de 79 à 83 % pour des concentrations de lanréotide entre 12 et 60 ng/mL.

Métabolisme

Le lanréotide est en grande partie métabolisé dans le tractus gastro-intestinal après excrétion biliaire.

La demi-vie d'élimination apparente du lanréotide après injection s.c. profonde varie de 28 à 36 jours.

Élimination

Deux études ont examiné l'excrétion du lanréotide. Après l'injection s.c. d'une dose unique de 3 mg de lanréotide, moins de 1 % de cette dose a été retrouvée dans les urines et la clairance rénale était inférieure à 1 % de la clairance plasmatique totale. Après une perfusion s.c. de lanréotide, la fraction éliminée dans les urines à l'état d'équilibre était de 1 à 5 % pour une posologie de 0,75 mg/jour. Moins de 0,5 % de la dose administrée a été récupérée dans les selles sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre.

Par conséquent, l'excrétion urinaire et fécale du lanréotide non modifié représente seulement une faible fraction de la dose totale administrée. Cela indique que le lanréotide est probablement métabolisé en grande partie dans le tractus gastro-intestinal après excrétion biliaire.

- **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : Aucune étude pédiatrique n'a été effectuée. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Avec la préparation à libération immédiate, la demi-vie et le temps de séjour du lanréotide sont augmentés respectivement de 85 et 65 % chez les sujets âgés en santé par rapport aux sujets volontaires jeunes en santé. Cependant, il n'y a pas eu de changement dans l'aire sous la courbe ni dans la C_{max} du lanréotide chez les sujets âgés par rapport aux sujets sains jeunes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacocinétique de lanréotide chez des volontaires sains](#)). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients âgés atteints d'acromégalie.
- **Tableau 8d : Résumé des paramètres pharmacocinétiques* du lanréotide chez des sujets âgés de 65 ans ou plus**

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	Clairance (L/h/kg)	Volume de distribution (L/kg)
Moyenne après une dose unique Étude E-92-52030-012	48,75	1,74	29,17	0,269	0,200

* Le lanréotide a été administré par voie intraveineuse sous sa forme à libération immédiate.

$ASC_{0-\infty}$: aire sous la courbe du temps 0 à l'infini; C_{max} : concentration sérique maximale; h : heure; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

L'âge n'influe aucunement sur la clairance et le volume de distribution du lanréotide, selon une analyse pharmacocinétique de population menée chez 122 patients de 65 à 85 ans atteints de TNE entéropancréatiques recevant le lanréotide.

- **Sexe** : Aucune différence entre les sexes n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a observé une augmentation du volume de distribution, du temps de séjour moyen, de l'aire sous la courbe et de la demi-vie avec la préparation de lanréotide à libération immédiate. La clairance était réduite de 30 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, ce qui porte à croire que la clairance du lanréotide ne dépend pas seulement de la fonction hépatique (voir le [tableau 8e](#)).

- **Tableau 8e : Résumé des paramètres pharmacocinétiques* du lanréotide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**

	C_{max} (ng/mL)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-∞} (h·ng/mL)	Clairance (L/h/g)	Volume de distribution (L/kg)
Moyenne après une dose unique					
Faible à modérée Étude E-92-52030-013	28,74	1,66	20,02	0,362	0,322
Modérée à grave Étude E-38-52030-701	34,394	2,998	30,090	0,237	0,349

*Le lanréotide a été administré par voie intraveineuse sous sa forme à libération immédiate
 ASC_{0-∞} : aire sous la courbe du temps 0 à l'infini; C_{max} : concentration sérique maximale; h :
 heure; t_{1/2} : demi-vie d'élimination

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints de TNE entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde présentant une insuffisance hépatique (selon le score de Child-Pugh).

- **Insuffisance rénale** : La préparation de lanréotide à libération immédiate a été étudiée chez les patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse, mais non en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la clairance sérique totale du lanréotide est réduite à peu près de moitié, avec pour conséquence une demi-vie et une aire sous la courbe deux fois plus élevées (voir le [tableau 8f](#)).

• **Tableau 8f : Résumé des paramètres pharmacocinétiques* du lanréotide chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique grave**

	C_{max} (ng/mL)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-∞} (h·ng/mL)	Clairance (L/h/kg)	Volume de distribution (L/kg)
Moyenne après une dose unique Étude E-92-52030-011	307,45	2,39	62,95	0,138	0,110

* Le lanréotide a été administré par voie intraveineuse sous sa forme à libération immédiate

ASC_{0-∞} : aire sous la courbe du temps 0 à l'infini; C_{max} : concentration sérique maximale; h : heure; t_{1/2} : demi-vie d'élimination

Aucun effet sur la clairance du lanréotide n'a été observé lors d'une analyse PC de population menée chez 165 patients porteurs d'une TNE entéropancréatique présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (soit respectivement 106 et 59 patients), qui étaient traités par lanréotide. Les patients porteurs d'une TNE entéropancréatique présentant une insuffisance rénale grave n'ont pas été étudiés.

Chez les patients atteints du syndrome carcinoïde, l'utilisation du lanréotide en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'a pas fait l'objet d'études.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ^{Pr}MYTOLAC^{MD} au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Laisser la préparation à la température ambiante durant 30 minutes avant l'administration. Une fois retiré du réfrigérateur, le produit restant dans la pochette scellée peut être à nouveau réfrigéré et conservé plus longtemps pour une utilisation ultérieure, à condition que sa durée de conservation totale ne dépasse pas 72 heures à une température inférieure à 40 °C (pas plus de trois écarts de température sont tolérés).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

• PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

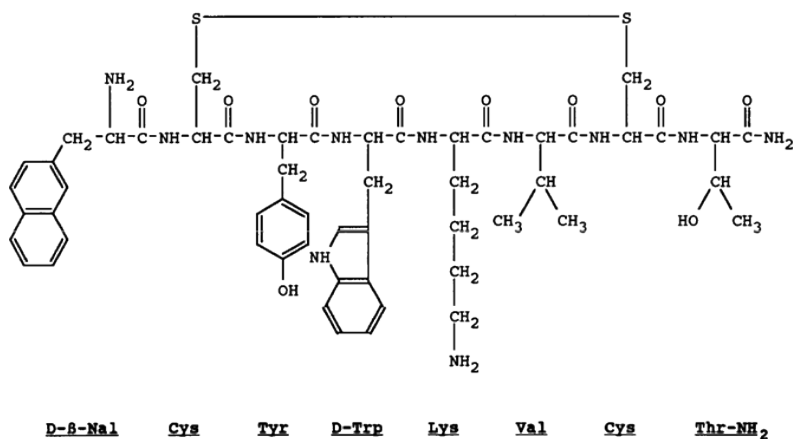
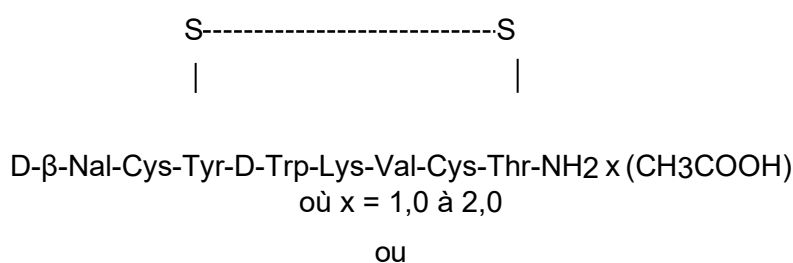
• Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de lanréotide (USAN)

Nom chimique : [cyclo S-S]-3-(2-naphtyl)-D-alanyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-thréoninamide, acétate de

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2(CH_3COOH)_x$ où $x = 1,0$ à $2,0$

Formule développée :



$x (CH_3COOH)$
 où $x = 1,0$ à $2,0$

Propriétés physicochimiques :

Aspect : Poudre amorphe blanche à blanc cassé

Solubilité : La solubilité en solution aqueuse du lanréotide varie peu en fonction du pH, sauf à des valeurs de pH extrêmes et plus particulièrement à un pH alcalin.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Acromégalie

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'acromégalie

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
E-28-52030-717	Étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	Lanréotide (60, 90 ou 120 mg), par injection	N = 83	54 (19, 84)	47 % M
		Placebo, par injection	N = 25		
Durée du traitement : 52 semaines, y compris une période de 16 semaines avec contrôle par placebo					

L'efficacité clinique du lanréotide a été évaluée lors d'un essai clinique pivot (E-28-52030-717). Cette étude (étude 717) était une étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu portant sur 108 patients atteints d'acromégalie traités pendant un an. La moitié (50 %) des patients n'avaient jamais été traités par un analogue de la somatostatine ou par un agoniste de la dopamine, ou bien avaient arrêté un traitement pour l'acromégalie au moins trois mois avant de participer à l'étude. Pour être admis à l'étude 717, ces patients devaient avoir un taux moyen de GH supérieur à 5 ng/mL à leur première visite. L'autre moitié des patients (50 %) avaient suivi un traitement par un analogue de la somatostatine ou un agoniste de la dopamine avant de participer à l'étude (une élimination totale des médicaments précédents était nécessaire avant l'administration de la première injection de lanréotide).

L'âge médian des patients recrutés était de 54,0 ans avec un intervalle de 19 à 84 ans. Les effectifs masculin (n = 51) et féminin (n = 57) étaient similaires et la durée médiane à partir du diagnostic d'acromégalie était d'environ trois ans.

À leur admission, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir une injection sous-cutanée (s.c.) profonde de 60 mg, 90 mg ou 120 mg de lanréotide ou une injection de placebo (3:1). Cette phase initiale contrôlée par placebo était suivie d'une phase à dose fixe pendant laquelle les patients ont reçu 4 injections de lanréotide à 4 semaines d'intervalle, puis d'une phase de réglage posologique de 8 injections (pour un total de 13 injections en comptant la phase avec placebo). Pendant la phase de réglage posologique, la posologie pouvait être adaptée au bout de 3 mois selon les taux individuels de GH et d'IGF-1 de chaque patient.

• **Tableau 10 : Résultats de l'étude 717 – acromégalie**

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique (comparaison entre le lanréotide et le placebo) n/N – %; valeur p
Proportion de patients présentant une réduction > 50 % du taux de GH moyen 4 semaines après l'injection initiale unique dans chaque groupe Lanréotide (60, 90 et 120 mg) et dans le groupe de sujets ayant reçu le placebo, ainsi que dans la combinaison des trois groupes de sujets traités par lanréotide par rapport au groupe de sujets ayant reçu le placebo.	Placebo : 0/25 – 0 % Lanréotide 60 mg : 14/27 – 52 %; $p < 0,001$ Lanréotide 90 mg : 12/27 – 44 %; $p < 0,001$ Lanréotide 120 mg : 26/29 – 90 %; $p < 0,001$ Lanréotide Combiné : 52/83 – 63 %; $p < 0,001$
Critères d'évaluation secondaires	Lanréotide (toutes doses combinées) n/N – %
Proportion de patients présentant une réduction > 50 % du taux de GH moyen aux semaines 16, 32, 52 et aux dernières valeurs disponibles (DVD) par rapport au taux initial.	Sem 16 : 77/105 – 73 % Sem 32 : 82/103 – 80 % Sem 52 : 80/98 – 82 % DVD : 82/107 – 77 %
Proportion de patients présentant un taux de GH moyen $\leq 2,5$ ng/mL sur la durée de l'étude	Sem 16 : 52/105 – 50 % Sem 32 : 59/103 – 57 % Sem 52 : 53/98 – 54 % DVD : 55/107 – 51 %
Proportion de patients présentant un taux d'IGF-1 normalisé sur la durée de l'étude	Sem 16 : 58/105 – 55 % Sem 32 : 57/103 – 55 % Sem 52 : 58/98 – 59 % DVD : 61/107 – 57 %
Proportion de patients présentant un taux de GH moyen $\leq 2,5$ ng/mL et un taux d'IGF-1 normalisé sur la durée de l'étude	Sem 16 : 41/105 – 39 % Sem 32 : 46/103 – 45 % Sem 52 : 42/98 – 43 % DVD : 43/106 – 41 %
Symptômes	Lanréotide (toutes doses combinées)
	À la fin de l'étude, les symptômes d'acromégalie (mal de tête, transpiration, fatigue, gonflement des extrémités et douleurs articulaires) s'étaient atténués par rapport à la visite initiale ou étaient stables chez 88 à 94 % des patients.

DVD : dernière valeur disponible après le début de l'étude; GH : hormone de croissance; IGF-1 : facteur de croissance insulino-mimétique de type 1; N : nombre de sujets dans le groupe recevant le placebo; n : nombre de sujets dans le groupe recevant le lanréotide; p : valeur p; sem : semaine

- **Tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques**

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
2-55-52030-726	Étude multicentrique à durée fixe, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Lanréotide (120 mg), par injection	N = 101	63 (30, 83)	53 % M
		Placebo, par injection	N = 103	62 (31, 92)	52 % M
		Durée du traitement : 96 semaines			

L'étude 726 était une étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, d'une durée fixe de 96 semaines, réalisée chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques afin d'évaluer l'effet antiprolifératif du lanréotide.

Les patients avaient une maladie métastatique ou localement avancée inopérable non fonctionnelle, avec des tumeurs confirmées histologiquement de grade 1 ou de grade 2 à indice Ki67 < 10 %, ayant pris naissance dans le pancréas, l'intestin moyen, l'intestin postérieur ou une localisation inconnue.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du traitement précédent et de la présence ou l'absence de progression au départ, selon les critères RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) durant une phase de sélection de 3 à 6 mois. Environ 96 % des patients avaient une maladie stable avant le début du traitement.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme étant le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie (selon les critères RECIST 1.0) ou le décès dans les 96 semaines suivant la première dose, d'après une évaluation radiologique indépendante centrale.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir le lanréotide à raison de 120 mg toutes les 4 semaines (n = 101) ou un placebo (n = 103). Les caractéristiques démographiques initiales des patients et les caractéristiques initiales de la maladie sont résumées au [tableau 12](#).

- **Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques initiales des patients et des caractéristiques initiales de la maladie dans l'étude 726 sur les tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques**

	Lanréotide 120 mg (N = 101)	Placebo (N = 103)
Âge (ans) Moyenne (intervalle)	63,3 (30 à 83)	62,2 (31 à 92)
Sexe, n (%)		
Masculin	53 (52,5)	54 (52,4)
Féminin	48 (47,5)	49 (47,6)

Race, n (%)		
Asiatique	2 (2,0)	5 (4,9)
Noire/afro-américaine	2 (2,0)	2 (1,9)
Blanche	97 (96,0)	96 (93,2)
Siège de la tumeur primitive, n (%)		
Pancréas	42 (41,6)	49 (47,6)
Intestin moyen	33 (32,7)	40 (38,8)
Intestin postérieur	11 (10,9)	3 (2,9)
Autre/inconnu	15 (14,9)	11 (10,7)
Indice de prolifération Ki67, n (%)		
≤ 2 %	52 (51,5)	51 (49,5)
> 2 % à < 10 %	31 (30,7)	29 (28,1)
Inconnu ^a	18 (17,8)	23 (22,3)
Grade de la tumeur^b, n (%)		
G1	69 (68,3)	72 (69,9)
G2	32 (31,7)	29 (28,2)
Donnée manquante	0	2 (1,9)
Charge tumorale hépatique, n (%)		
0 % à ≤ 10 %	49 (48,5)	58 (56,3)
> 10 % à ≤ 25 %	13 (12,9)	17 (16,5)
> 25 % à < 50 %	39 (38,6)	28 (27,2)
Chimiothérapie antérieure pour la TNE, n (%)		
Oui	14 (13,9)	15 (14,6)
Non	86 (86,1)	88 (85,4)
Chirurgie antérieure de la tumeur primitive, n (%)		
Oui	40 (39,6)	39 (37,9)
No	61 (60,4)	64 (62,1)
Taux initial de CgA, n (%)		
≤ LSN	33 (32,7)	34 (33,0)
> 1 à > 2x LSN	66 (65,4)	66 (64,1)
Donnée manquante	2 (2,0)	3 (2,9)
Progression au début de l'étude, n (%)		
Oui	4 (4,0)	5 (4,9)
Non	97 (96,0)	98 (95,1)

CgA : chromogranine A; G1 : grade 1; G2 : grade 2; LSN : limite supérieure de la normale; N : nombre total de sujets dans le groupe; n : nombre de sujets soumis à une évaluation; TNE : tumeurs neuroendocrines

^a L'indice Ki67 est inférieur à 10 %, mais cet indice n'a pu être quantifié de façon fiable (ces sujets ont été admis à l'étude d'après l'indice mitotique, qui était ≤ 2 mitoses/10 HPF (champs à fort grossissement).

^b G1 = indice mitotique < 2 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 ≤ 2 %; G2 = indice mitotique 2-20 mitoses/10 HPF ou Ki67 > 2-20 %

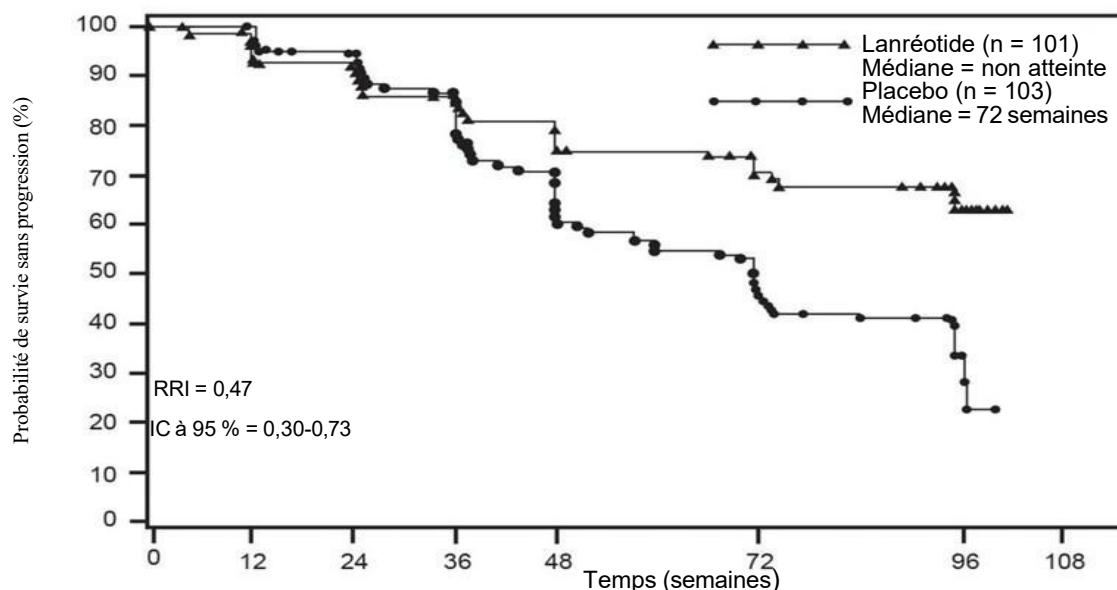
Un traitement mensuel par lanréotide a procuré une amélioration statistiquement significative de la SSP, entraînant une réduction du risque de progression tumorale ou de décès de 53 % par rapport au placebo ($p = 0,0002$). La SSP médiane n'était pas atteinte à 96 semaines dans le groupe de patients traités par lanréotide alors qu'elle était de 72 semaines dans le groupe de sujets ayant reçu le placebo (tableau 13 et figure 2).

• **Tableau 13 : Résultats de l'étude 726 sur les patients porteurs de TNE entéropancréatiques**

	Médiane de survie sans progression (semaines)		RRI (IC à 95 %)	Réduction du risque de progression ou de décès	p
	Lanréotide (n = 101)	Placebo (n = 103)			
Tous les patients	> 96 semaines	72,0 semaines (IC à 95 % : 48,6-96,0)	0,47 (0,30-0,73)	53 %	0,0002
Siège de la tumeur primitive					
Pancréas	(n = 42)	(n = 49)			
	> 96 semaines	48,6 semaines (IC à 95 % : 37,7-73,1)	0,58 (0,32-1,04)	42 %	0,0637
Intestin moyen	(n = 33)	(n = 40)			
	> 96 semaines	84,6 semaines (IC à 95 % : 68,1-NC)	0,35 (0,16-0,80)	65 %	0,0091
Intestin postérieur	(n = 11)	(n = 3)			
	> 96 semaines	97,7 semaines (IC à 95 % : 48,1-97,7)	1,46 (0,16-13,24)	--	0,7114
Inconnu/autre	(n = 15)	(n = 11)			
	> 96 semaines	60,0 semaines (IC à 95 % : 25,1-NC)	0,20 (0,04-1,03)	80 %	0,0341

IC : intervalle de confiance; n : nombre de sujets dans le groupe; NC : non calculable; RRI : rapport des risques instantanés

- **Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression**

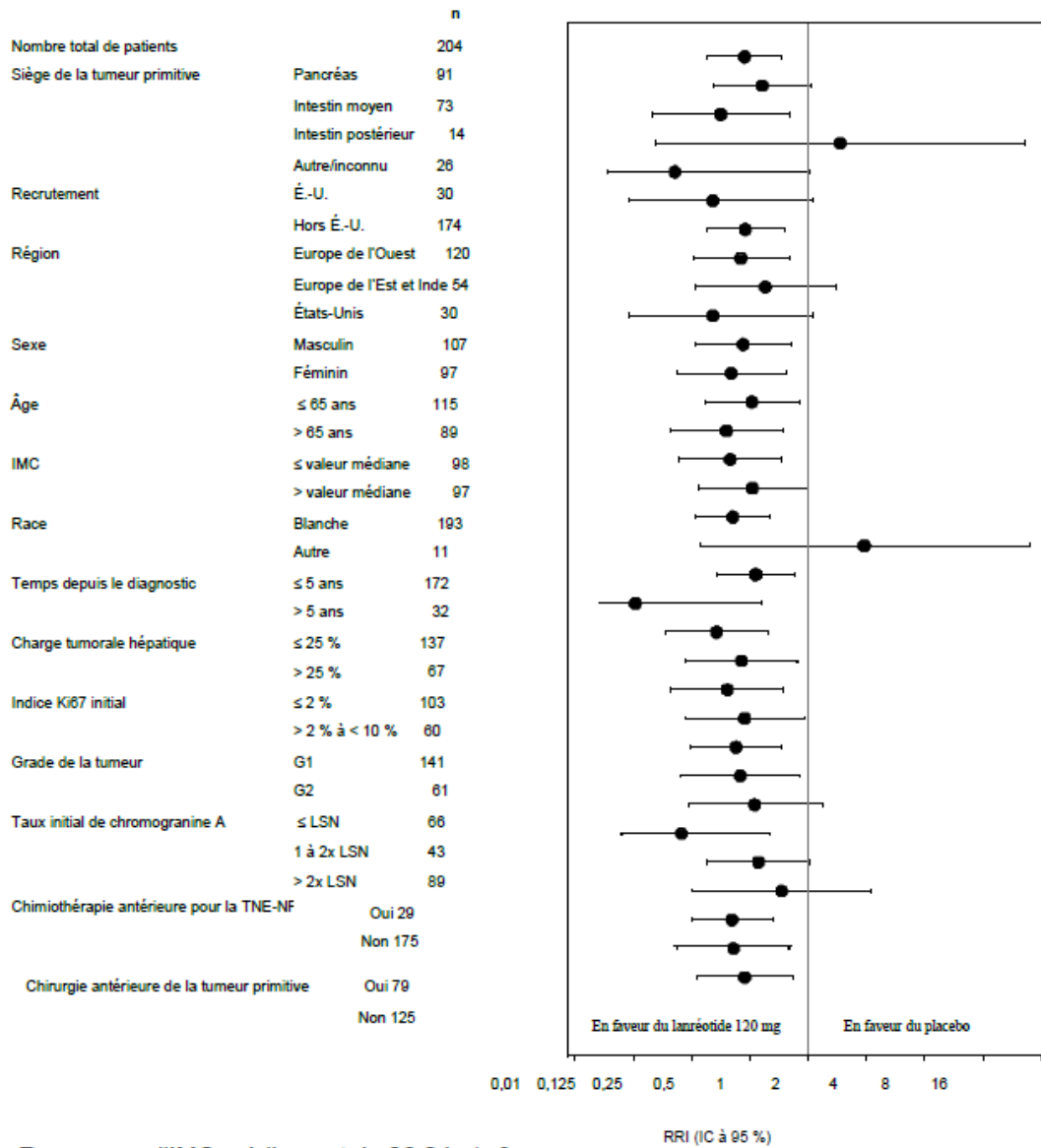


Nombre de patients continuant de présenter un risque

Lanréotide	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

L'effet favorable du lanréotide en termes de réduction du risque de progression ou de décès a été constant, indépendamment du siège de la tumeur primitive, de la charge tumorale hépatique, de la chimiothérapie préalable, de l'indice Ki67 initial, du grade de la tumeur, de l'âge et d'autres caractéristiques préétablies ([figure 3](#)).

• Figure 3. Résultats des analyses par sous-groupes de la SSP à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox séparés



Remarque : l'IMC médian est de 26,2 kg/m².

- **Syndrome carcinoïde**

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur le syndrome carcinoïde

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
2-55-52030-730	Essai multicentrique de 16 semaines, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Lanréotide (120 mg), par injection	N = 59	57,9 (38, 77)	46 % M
		Placebo, par injection	N = 56	59,3 (27, 85)	38 % M
		Durée du traitement : 48 semaines, y compris une période de 16 semaines avec contrôle par placebo			

L'étude 730 était un essai multicentrique de 16 semaines, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené auprès de 115 patients atteints de tumeurs neuroendocrines confirmées par histopathologie et ayant des antécédents de syndrome carcinoïde (rougeur de la peau et/ou diarrhée). L'étude sur l'efficacité a été d'une durée de 52 semaines (4 semaines de sélection initiale, 16 semaines de traitement à double insu et 32 semaines de traitement en mode ouvert), période suivie d'une prolongation en mode ouvert portant sur l'innocuité.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir 120 mg de lanréotide (n = 59) ou un placebo (n = 56) par injection sous-cutanée profonde toutes les 4 semaines. Les patients ont reçu la directive de s'auto-administrer au besoin un analogue de la somatostatine à courte durée d'action (octréotide par voie sous-cutanée à raison de ≤ 600 µg par jour) comme médicament de secours pour soulager les symptômes. L'utilisation de l'octréotide à action brève ainsi que la gravité et la fréquence des symptômes de diarrhée et de rougeur de la peau ont été consignées quotidiennement dans le journal électronique des patients. Le principal paramètre d'efficacité était la proportion des jours pendant lesquels les patients ont reçu au moins une injection de médicament de secours pour soulager leurs symptômes au cours de la phase à double insu de 16 semaines. La fréquence quotidienne moyenne d'épisodes de diarrhée et de rougeur de la peau a été l'objet d'une évaluation secondaire.

L'âge moyen des participants à l'étude était de 58,6 ans (plage de 27 à 85 ans), 58 % étaient des femmes et 77 % étaient de race blanche. L'étude comprenait des participants ayant déjà été traités par un analogue de la somatostatine ainsi que d'autres n'ayant jamais reçu d'analogue de la somatostatine. Cinquante-six pour cent des participants avaient déjà reçu un analogue de la somatostatine (octréotide) avant la répartition aléatoire (voir le [tableau 15](#)), et 84 % des participants présentaient une diarrhée ou de rougeur de la peau d'intensité modérée ou grave au début de l'étude.

• **Tableau 15 : Caractéristiques cliniques et démographiques initiales dans l'étude 730 sur le syndrome carcinoïde**

	Lanréotide 120 mg (N = 59)	Placebo (N = 56)
Âge (années)		
Moyen	57,9	59,3
Sexe, n (%)		
Hommes	27 (45,8)	21 (37,6)
Femmes	32 (54,2)	35 (62,5)
Race, n (%)		
Blancs	44 (74,6)	44 (78,6)
Multiraciaux	7 (11,9)	6 (10,7)
Asiatiques	6 (10,2)	3 (5,4)
Noirs/Afro-américains	2 (3,4)	3 (5,4)
Délai entre le premier symptôme et le début du traitement expérimental, n (%)		
< 1 an	14 (23,7)	18 (32,1)
≥ 1 an	45 (76,3)	38 (67,9)
Délai entre le diagnostic et le début du traitement expérimental, n (%)		
< 1 an	19 (32,2)	22 (39,3)
≥ 1 an	40 (67,8)	34 (60,7)
Région et traitement antérieur par un analogue de la somatostatine, n (%)		
États-Unis	21 (35,6)	19 (33,9)
Déjà traités par un analogue de la somatostatine	19 (32,2)	17 (30,4)
Jamais traités par un analogue de la somatostatine	2 (3,4)	2 (3,6)
Extérieur des États-Unis	38 (64,4)	37 (66,1)
Déjà traités par un analogue de la somatostatine	14 (23,7)	14 (25)
Jamais traités par un analogue de la somatostatine	24 (40,7)	23 (41,1)
Traitement antérieur par un analogue de la somatostatine ≤ 3 mois avant la sélection, n (%)		
Oui	28 (47,5)	28 (50)
Non	31 (52,5)	28 (50)
Utilisation antérieure d'octréotide à action brève, n (%)		
Oui	15 (25,4)	9 (16,1)
Non	44 (74,6)	47 (83,9)
Utilisation d'octréotide à action brève pendant la sélection, n (%)		
Oui	30 (50,8)	29 (51,8)
Non	29 (49,2)	27 (48,2)

N : nombre total de sujets dans chaque groupe

- **Résultats de l'étude 730 chez les patients atteints du syndrome carcinoïde**

Le nombre de jours pendant lesquels les patients ont eu recours au médicament de secours était de 15 % inférieur dans le groupe recevant le lanréotide par rapport au groupe de sujets ayant reçu le placebo (soit respectivement 33,7 % vs 48,5 % des jours; $p = 0,0165$). Le traitement par lanréotide a permis de réduire l'utilisation du médicament de secours, et cet effet avantageux était manifeste indépendamment des caractéristiques initiales, comme l'utilisation antérieure d'un analogue de la somatostatine, la durée de l'utilisation antérieure d'un analogue de la somatostatine et la région.

La fréquence quotidienne moyenne d'épisodes de diarrhée et rougeur de la peau était numériquement inférieure chez les patients traités par lanréotide (et un médicament de secours) comparativement aux patients recevant un placebo (et un médicament de secours), mais elle ne différait pas de façon statistiquement significative selon les analyses statistiques hiérarchiques.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- **Toxicologie générale**

La plupart des études de toxicologie ont utilisé une forme à libération immédiate du lanréotide administrée soit par injection s.c., soit par perfusion intraveineuse (i.v.). Cela a permis de travailler avec des doses considérablement plus élevées que ce qui aurait été possible avec la forme Autogel.

- **Études de toxicité d'une dose unique**

Tableau 16 : Résumé des études de toxicité d'une dose unique de lanréotide

Espèce	Voie d'administration	Dose	Dose sans effet (mg/kg)	Dose efficace minimale (mg/kg)	DL50 (mg/kg)
Souris	i.v.	0,8; 30; 100; 120; 135; 150; 180 mg/kg	< 30	30	120-135
Rat	i.v.	3; 6; 24; 48; 60; 75 mg/kg	3	> 6	> 48
Souris	s.c.	0,8; 600; 900; 1200 mg/kg	< 600	600	> 1200
Rat	s.c.	0,8; 1500 mg/kg	< 1500	1500	> 1500

Les résultats des études sur une dose unique de lanréotide administrée par voie i.v. ou s.c. indiquent que les deux espèces de rongeurs peuvent tolérer de fortes doses de lanréotide. Il n'y a eu aucun signe de toxicité spécifique à un organe.

• **Tableau 17 : Résumé des études de toxicité de doses répétées de lanréotide**

Espèce	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)
Souris	s.c.	5 jours	0,8
Souris	s.c.	13 semaines	0; 10; 30; 60
Souris	s.c.	13/20 semaines	0; 0,5; 5*; 1 (1 fois par jour) 0,1*; 0,5 (2 fois par jour) (*0,1 portée à 5, semaines 8-20)
Rat	s.c.	6 semaines	0; 0,004; 0,04; 0,2
Rat	s.c.	13 semaines	0; 0,5; 1 (1 fois par jour) 0,1; 0,5 (2 fois par jour)
Rat	s.c.	26 semaines	0; 0,2; 1,0; 5,0 (3,0; 2,0)
Rat	perfusion i.v.	14 jours	0; 1; 5; 20
Chien	s.c.	6 semaines	0; 0,004; 0,04; 0,2
Chien	perfusion i.v. (détermination de la dose)	14 jours	2,5; 5,0; 10 (6 jours) 20; 25
Chien	perfusion i.v.	45 jours	0; 0,4; 4,0; 10
Chien	i.m.	26 semaines	1,00-1,62; 3,35-4,98; 6,26-9,95 mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines

Les effets toxicologiques associés à l'administration répétée par voie sous-cutanée (s.c.), intramusculaire (i.m.) ou intraveineuse (i.v.) ont été évalués chez la souris et/ou le rat et le chien (voir [tableau 17](#)). La toxicité chronique a été évaluée chez le rat et le chien. Les résultats de ces études n'ont révélé aucun signe de toxicité pour les organes cibles. L'inhibition du taux de croissance observée à doses élevées est considérée comme un effet secondaire de l'effet pharmacologique d'inhibition de la sécrétion de l'hormone de croissance qui caractérise le lanréotide. De même, la réduction de la concentration sérique de certaines hormones est considérée comme une conséquence de l'effet pharmacologique du médicament. Une perfusion continue de lanréotide chez le chien pendant une période allant jusqu'à 45 jours a été associée, chez le mâle, à une immaturité testiculaire proportionnelle à la dose. Les animaux du groupe témoin présentaient également une immaturité testiculaire, mais le degré d'immaturité semblait augmenter en fonction de la dose et correspondait au retard de croissance général des animaux traités par le lanréotide.

À l'exception de l'irritation au point d'injection liée à l'administration du médicament, le lanréotide a été bien toléré par toutes les espèces d'animaux étudiés, et les résultats indiquent que le risque de toxicité pour les organes cibles associé à l'administration au long cours du médicament chez l'homme est minime, voire inexistant.

- **Études de toxicité chronique**

Tableau 18 : Résumé des études de toxicité chronique du lanréotide

Espèce	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)
Rat	s.c.	24 mois	0; 0,008; 0,040; 0,120
Chien	s.c.	24 mois	0; 0,008; 0,040; 0,120

La toxicité chronique du lanréotide administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude de 24 mois chez le rat. Les résultats de cette étude étaient semblables à ceux des études à plus court terme avec doses répétées, c'est-à-dire qu'il n'y avait aucun signe de toxicité générale ou spécifique à un organe. En outre, rien n'indique que le lanréotide a eu un effet sur l'incidence ou le taux d'apparition spontanée de néoplasmes chez cette souche de rat.

La toxicité chronique (sur 24 mois) a également été évaluée chez le chien. Les résultats de cette étude ont corroboré l'absence de toxicité générale significative observée chez le chien dans les études d'effet à court terme avec doses répétées.

- **Cancérogénicité**

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de deux ans, on a administré à des souris mâles et femelles 0,5, 1,5, 5, 10 et 30 mg/kg/jour de lanréotide une fois par jour par injection s.c. Une baisse de la survie a été observée à 30 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles et était liée à la présence de masses aux sites d'injection s.c. (augmentation de l'incidence de fibrosarcomes et d'histiocytomes fibreux malins). Aucun changement néoplasique systémique n'a été observé.

Dans une étude de cancérogénicité de deux ans menée chez le rat, des mâles et des femelles ont reçu du lanréotide une fois par jour par injection s.c. à raison de 0,1, 0,2 et 0,5 mg/kg/jour. Le taux de survie était comparable dans les groupes de mâles traités et les groupes de mâles témoins. Chez les femelles, le taux de survie était généralement plus élevé à tous les paliers de dose. Aucun changement néoplasique systémique n'a été observé. Aux sites d'injection des rats mâles et femelles traités avec 0,5 mg/kg/jour de lanréotide, une augmentation de l'incidence de fibrosarcomes et d'histiocytomes fibreux malins a été observée.

L'augmentation de l'incidence de tumeurs sous-cutanées aux sites d'injection est probablement due à l'augmentation de la fréquence posologique chez les animaux (chaque jour). Étant donné qu'une administration mensuelle est recommandée chez l'humain, ces résultats pourraient ne pas être cliniquement pertinents. Les multiples d'exposition (rapport entre l'ASC chez l'animal et l'ASC chez l'humain) n'ont pas été calculés puisqu'on n'a pas observé de tumeurs systémiques.

- **Génotoxicité**

Tableau 19 : Résumé des études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro*

Test	Concentration de lanréotide	Organisme / source de cellules	Activation métabolique S9
Tests <i>in vitro</i> sur cellules non mammaliennes			
Test d'Ames	1,6 à 5000 µg/boîte	TA 1535 TA 100 TA 1537 TA 98 WP2 uvrA	(+/-) (+/-) (+/-) (+/-) (+/-)
Tests <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères			
Test de lymphome murin	100 à 1200 µg/mL	Cellules de lymphome murin	(+/-)
Test des aberrations chromosomiques	393,7 à 2000 µg/mL	Lymphocytes humains	(+/-)
Tests de fréquence de mutation, de synthèse et de réparation de l'ADN <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>			
Induction de mutations géniques dans des tissus hépatiques et médullaires	120 ou 180 mg/kg/jour par voie s.c.	Souris mâles de souche CD2- lacZ80/HazfBR	S.O.
Tests sur cellules mammaliennes <i>in vivo</i> (PO)			
Test du micronoyau	6,25; 12,5; 25 mg/kg/jour par voie i.v.	Souris mâles et femelles Swiss lco:OF1 (IOPS Caw)	S.O.

La batterie standard de tests de génotoxicité a été mise en œuvre et n'a donné lieu à aucun résultat positif.

- **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

On peut s'attendre à ce que les effets somatostatinerigiques du lanréotide à dose élevée sur la sécrétion des hormones hypophysaires entraînent des troubles de la reproduction. Les effets du lanréotide sur les performances et le comportement reproducteurs ont été évalués chez des rats mâles et femelles après administration sous-cutanée ou intramusculaire du médicament.

Malgré l'administration de doses de médicament suffisamment élevées pour réduire le taux de croissance chez les mâles et les femelles de la génération F0, ni les performances ni le comportement de reproduction n'ont été altérés. Les caractéristiques reproductives et comportementales des générations F1 et F2 n'ont pas non plus été influencées par l'administration de lanréotide aux générations parentales.

Lors d'une étude sur la fertilité menée avec le lanréotide chez le rat, on a observé une réduction de la fécondité des femelles à une exposition estimée qui correspondait à environ 10 fois l'exposition plasmatique à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 120 mg. La fertilité des rats mâles n'a pas été influencée par le traitement, jusqu'à une exposition estimée qui correspondait à environ 11 fois l'exposition plasmatique à la DMRH de 120 mg.

Le potentiel tératogène a été évalué par l'administration quotidienne de lanréotide par voie s.c. (0, 100, 450 et 2000 µg/kg) à des rates gravides (du jour de gestation 6 au jour 15) et à des lapines (du jour de gestation 6 au jour 18), ainsi que par l'administration, par injection

s.c., d'une dose de 30 mg/kg de lanréotide toutes les 2 semaines (soit 5 fois la DMRH de 120 mg, selon des comparaisons de la surface corporelle) à des rates gravides. Les doses ont été sélectionnées en fonction d'études préliminaires de détermination de l'intervalle posologique, portant sur des doses allant jusqu'à 5000 µg/kg/jour. Les rates ayant reçu des doses de 2000 µg/kg présentaient une réduction du gain de poids, mais il n'y avait aucun signe de toxicité fœtale ou d'anomalies tératologiques, alors que l'injection s.c. de la dose de 30 mg/kg toutes les 2 semaines a entraîné une réduction de la survie des embryons/fœtus. Chez le lapin, tous les groupes expérimentaux ont subi une diminution du gain pondéral et on a observé des signes de toxicité fœtale (augmentation des pertes post-implantation) aux posologies de 450 et de 2000 µg/kg. Aucun signe de malformation des tissus mous ou du squelette n'a toutefois été observé. Une diminution de la survie des fœtus, ainsi qu'une augmentation des anomalies squelettiques et des tissus mous des fœtus ont été observées dans le groupe recevant 0,45 mg/kg/jour (soit 2 fois la DMRH de 120 mg, selon des comparaisons de la surface corporelle).

- **Tolérance locale**

Des études de tolérance ont été effectuées chez des animaux pendant des périodes allant jusqu'à 150 jours avec la formulation de lanréotide; elles sont résumées ci- dessous.

- **Tableau 20 : Résumé des études de tolérance locale au lanréotide**

Espèce / souche	Mode d'administration	Doses (mg/kg)
Lapin / NZW	i.m. / dose unique	60 mg par animal
Lapin / NZW	i.m. / doses répétées	10 mg par animal / 4 semaines
Lapin / NZW	s.c. / dose unique	60 mg par animal
Lapin / NZW, singe / Cynomolgus, cochon miniature / Gottingen	s.c. / dose unique	60 mg par animal
Lapin	s.c. / doses répétées	10 mg par animal / 4 semaines

La tolérance locale était suffisante pour appuyer une utilisation intermittente prolongée du lanréotide chez les sujets. Les études de tolérance locale de la forme Autogel proposée pour la commercialisation ont montré une réaction restreinte au point d'injection se manifestant par l'apparition d'une capsule fibreuse. La réaction n'était pas sévère et est probablement similaire aux effets de l'injection d'autres matières biocompatibles. Aucun effet indésirable général ni aucune différence de tolérance locale entre des injections en doses multiples ou en doses uniques n'ont été observés.

- **Immunotoxicité**

Des dispositions ont été prises pour évaluer la possibilité d'altérer les lymphocytes, les macrophages et les cellules NK au cours d'une étude de toxicité de 45 jours en perfusion i.v. continue chez le beagle. Aucun effet n'a été détecté aux doses de 0,4, 4 et 10 mg/kg, ce qui indique que le lanréotide n'a pas le potentiel de modifier les critères d'immunotoxicité choisis.

Le lanréotide est un petit peptide dont le poids moléculaire est inférieur au minimum d'antigénicité d'environ 10 000 indépendamment de toute fonction hapténique. Aucune modification des paramètres hématologiques ni aucune lésion des organes lymphoïdes, pouvant indiquer une immunostimulation, n'ont été observées chez les rats et les chiens traités.

Les analyses de sang effectuées pour les rats après 26 semaines et 24 mois d'administration quotidienne de lanréotide par voie s.c. à raison de 0, 8, 40 et 120 µg/kg/jour sont restées

négatives pour des anticorps anti-lanréotide. Par conséquent, ces études n'ont produit aucune donnée permettant de conclure que le lanréotide a un potentiel immunogène lorsqu'il est administré à des rats de façon répétée sur de longues périodes.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

SOMATULINE^{MD} AUTOGEL^{MD}, injection de lanréotide 60 mg, 90 mg, 120 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 268030, monographie de produit (Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.), 8 août 2023.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

PrMYTOLAC^{MD}

Lanréotide injection

60, 90, 120 mg de lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide)/unité (seringue)

Lisez attentivement ce document avant de commencer à prendre **PrMYTOLAC^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. Cette notice constitue un résumé et ne vous fournira pas toutes les informations concernant ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PrMYTOLAC^{MD}**.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par **PrMYTOLAC^{MD}** peut :

- entraîner une perte de contrôle de la glycémie si vous souffrez de diabète. Le diabète est une maladie dans laquelle votre taux de sucre dans le sang est trop élevé.
- causer des calculs biliaires dans votre vésicule biliaire.
- affecter l'efficacité d'un médicament appelé cyclosporine. La cyclosporine est utilisée pour réduire l'activité du système immunitaire. La prise de **PrMYTOLAC^{MD}** peut réduire les taux de cyclosporine dans votre sang.

Pourquoi **PrMYTOLAC^{MD}** est-il utilisé ?

PrMYTOLAC^{MD} est recommandé pour :

- Le traitement des adultes atteints d'acromégalie. L'acromégalie est une affection dans laquelle une glande dans votre cerveau produit trop d'hormone de croissance.
- Le traitement des adultes atteints d'un type de cancer connu sous le nom de tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques. Les tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques commencent à se développer dans l'estomac, les intestins, l'appendice ou le pancréas. **PrMYTOLAC^{MD}** traite et contrôle la croissance des tumeurs de l'intestin et du pancréas qui :
 - ne peuvent pas être enlevées par chirurgie, ou
 - se sont disséminées
- Le traitement des adultes atteints du syndrome carcinoïde. Le syndrome carcinoïde est une affection cancéreuse qui produit et libère certaines substances chimiques dans votre sang. **PrMYTOLAC^{MD}** réduit le besoin de médicaments de secours pour traiter le syndrome carcinoïde.

PrMYTOLAC^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Comment **PrMYTOLAC^{MD}** agit-il ?

Le lanréotide, l'ingrédient médicamenteux de **PrMYTOLAC^{MD}**, appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de croissance. Le lanréotide est similaire à une hormone

naturellement produite par votre corps appelée somatostatine. On pense que PrMYTOLAC^{MD} abaisse les taux de certaines hormones dans le corps telles que la GH (hormone de croissance) et l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline) et bloque la libération de certaines hormones et sécrétions dans l'estomac et les intestins.

De plus, il a un effet sur certains types de tumeurs de l'intestin et du pancréas en arrêtant ou en retardant leur croissance.

Quels sont les ingrédients de PrMYTOLAC^{MD} ?

Ingrédients médicinaux : acétate de lanréotide.

Ingrédients non médicinaux : acide acétique et eau pour injection.

PrMYTOLAC^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent

: Solution injectable : 60 mg, 90 mg, 120 mg de lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide).

Ne prenez pas PrMYTOLAC^{MD} si vous :

- êtes allergique au lanréotide ou à l'un des autres ingrédients de PrMYTOLAC^{MD}.
- êtes allergique à la somatostatine ou à tout autre médicament similaire à la somatostatine.
- avez des calculs biliaires non traités.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PrMYTOLAC^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes **diabétique**. Le traitement peut affecter votre glycémie. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre glycémie après votre première dose, lorsque votre dose est modifiée et de temps en temps pendant votre traitement. Il peut également modifier les médicaments que vous utilisez pour traiter votre diabète.
- avez ou avez eu **des problèmes de foie**.
- avez ou avez eu **des problèmes rénaux**.
- avez ou avez eu **des problèmes cardiaques**. Le traitement peut ralentir votre rythme cardiaque. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre fréquence cardiaque pendant le traitement.
- avez ou avez eu **des problèmes de vésicule biliaire**. Le traitement peut entraîner la formation de calculs biliaires dans votre vésicule biliaire. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre vésicule biliaire lorsque vous prenez votre première dose et pendant le traitement. Le traitement peut prendre fin en cas de complications de calculs biliaires.
- avez **des problèmes de thyroïde**. Le traitement peut diminuer votre fonction thyroïdienne si vous êtes traité pour l'acromégalie.
- êtes **enceinte, envisagez d'être enceinte**. Évitez de prendre PrMYTOLAC^{MD} si vous êtes enceinte et évitez une grossesse pendant que vous prenez PrMYTOLAC^{MD}.
- **allaitez**.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite et utilisation de machines Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à PrMYTOLAC^{MD}. Des

étourdissements et des maux de tête peuvent survenir après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Vous pouvez présenter une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) en prenant ^{Pr}MYTOLAC^{MD}. L'IPE est une maladie dans laquelle le pancréas ne produit pas suffisamment d'enzymes digestives. Ces enzymes dégradent les aliments de façon à ce que l'organisme puisse les absorber.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ^{Pr}MYTOLAC^{MD} :

- La cyclosporine, qui est un médicament qui bloque l'activité du système immunitaire.
- La bromocriptine, qui est un médicament qui bloque la prolactine (une hormone libérée par l'hypophyse).
- Les médicaments induisant la bradycardie, qui sont des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque (par exemple, les bêta-bloquants).
- L'insuline et les hypoglycémisants oraux, qui sont des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang.
- Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'enzyme hépatique CYP3A4 et qui ont un faible index thérapeutique (sirolimus et tacrolimus par exemple).

Comment prendre ^{Pr}MYTOLAC^{MD} :

- Veillez à toujours prendre ^{Pr}MYTOLAC^{MD} en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- ^{Pr}MYTOLAC^{MD} est administré par injection sous-cutanée profonde (sous la peau) dans la fesse ou la face externe supérieure de la cuisse.
- ^{Pr}MYTOLAC^{MD} est administré par un professionnel de la santé ou une personne dûment formée.
- Vous pouvez vous faire une injection, uniquement dans la région de la cuisse. Vous devez être correctement formé et être capable de suivre les instructions d'utilisation de ^{Pr}MYTOLAC^{MD}.

Dose habituelle pour adultes :

Traitement de l'acromégalie

La dose initiale recommandée est d'une injection de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} 90 mg tous les 28 jours. Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux, la dose initiale recommandée est d'une injection de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} 60 mg tous les 28 jours.

Votre professionnel de la santé :

- Peut modifier la dose ou la durée entre vos injections. Cela dépend de la façon dont vos symptômes et vos hormones réagissent au traitement et si vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- Vous dira pendant combien de temps vous devrez recevoir ^{Pr}MYTOLAC^{MD}.

Traitement des tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques ou du syndrome carcinoïde

La dose recommandée est d'une injection de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} 120 mg tous les 28 jours. Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose si vous avez des problèmes de foie ou de rein. Il vous dira pendant combien de temps vous devrez recevoir ^{Pr}MYTOLAC^{MD}.

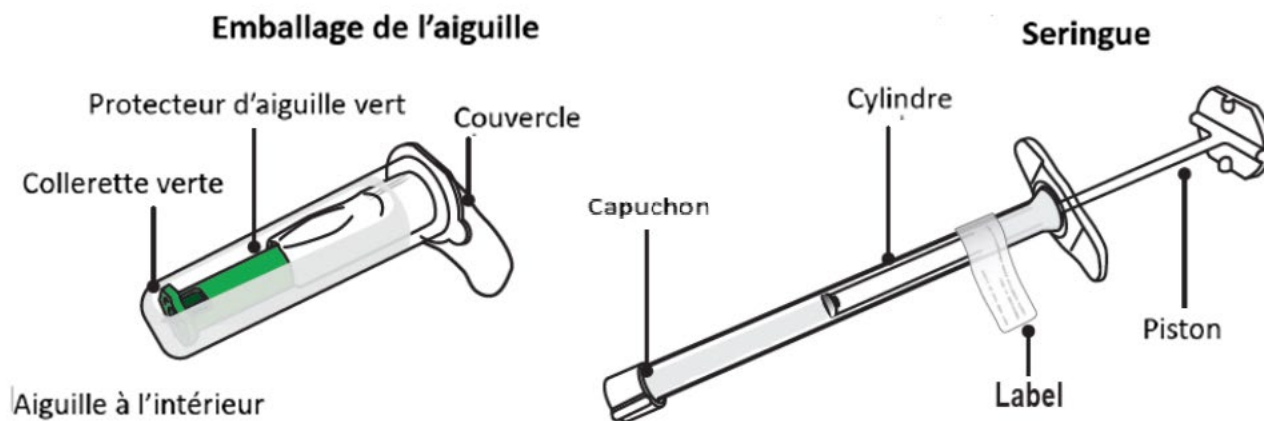
Si vous êtes déjà traité pour des tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques, vous n'avez pas besoin de prendre une dose supplémentaire de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} pour le traitement du syndrome carcinoïde.

Mode d'emploi

Les instructions suivantes expliquent comment injecter ^{Pr}MYTOLAC^{MD}.
Veuillez lire attentivement toutes les instructions avant de commencer l'injection.

A. Description du produit

Chaque boîte contient une seringue préremplie placée dans un plateau en plastique et scellée à l'intérieur d'une pochette en aluminium étiquetée, ainsi qu'un conditionnement individuel pour l'aiguille. Le contenu de ce conditionnement est un dispositif SAN[®] (Safe Auto Needle) - Light, qui est une aiguille munie d'un **PROTÈGE-AIGUILLE VERT**. Le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** couvrira l'aiguille et se verrouillera automatiquement autour d'elle une fois l'injection terminée. Cela permet de prévenir les piqûres d'aiguille après l'utilisation.



Remarque : L'illustration n'est pas à l'échelle

Le contenu de la seringue préremplie est à l'état semi-solide, à l'aspect gélatineux, aux caractéristiques visqueuses et dont la couleur varie du blanc au jaune pâle. La solution sursaturée peut aussi contenir des microbulles qui peuvent disparaître lors de l'injection. Ces différences sont normales et n'ont aucune incidence sur la qualité du produit.

B. Avant de commencer

B1. Retirez ^{Pr}MYTOLAC^{MD} du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection. Gardez la pochette plastifiée scellée jusqu'au moment de faire l'injection.

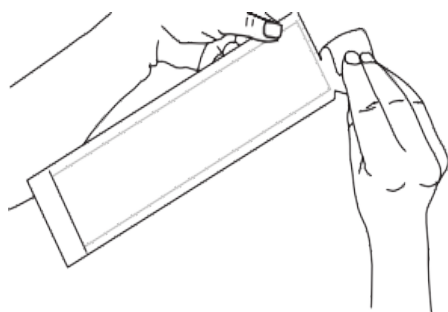
B2. Vérifiez que le médicament n'est pas périmé. La date de péremption est imprimée sur l'emballage extérieur en carton et la pochette - **N'utilisez pas le médicament s'il est périmé ou si la pochette est endommagée.**

B3. Examinez attentivement la seringue contenant ^{Pr}MYTOLAC^{MD}. Vérifiez la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. **N'administrez pas le médicament si vous observez des particules ou un changement de couleur.**

B4. **Lavez-vous** les mains avec du savon et séchez-les soigneusement avant de commencer.

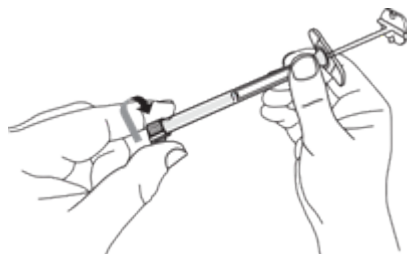
B5. Assurez-vous que vous disposez d'une surface propre pour la préparation.

C. Préparez la seringue



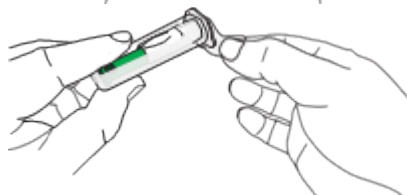
C1. Une fois que le produit a atteint la température ambiante, déchirez la pochette et sortez la seringue préremplie.

- Jetez le plateau et la pochette.



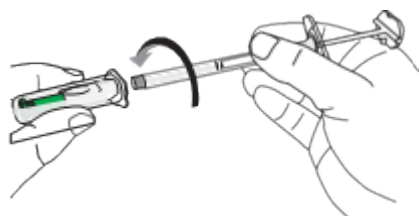
C2. Retirez le capuchon de la seringue.

- D'une main, tenez fermement le corps de la seringue. **Ne tenez pas le piston.**
- Avec l'autre main, tournez le capuchon pour le retirer.
- Placez la seringue sur une surface propre, comme indiqué à la section B5.



C3. Ouvrez le conditionnement de l'aiguille

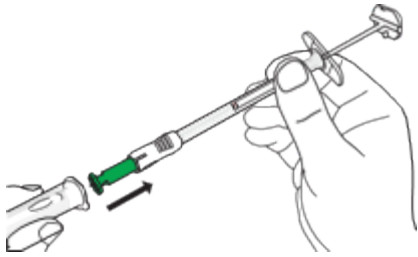
- Tenez d'une main le conditionnement de l'aiguille et retirez le couvercle avec l'autre main.
- Attention :
- Ne touchez pas l'extrémité ouverte du conditionnement de l'aiguille. Elle doit rester propre.
 - Si le couvercle est brisé, n'utilisez pas l'aiguille, car elle n'est plus stérile.



C4. Assemblez le dispositif

- Placez l'extrémité de la seringue dans l'extrémité ouverte du conditionnement de l'aiguille.
- Tenez le conditionnement de l'aiguille d'une main et le corps de la seringue de l'autre. Ne tenez pas le piston. Tournez dans le sens horaire jusqu'à ce que la seringue et l'aiguille soient complètement verrouillées l'une à l'autre.
- **Elles sont complètement verrouillées lorsque vous ne pouvez plus tourner.**

Important : Serrez bien la seringue pour éviter les fuites de médicament.

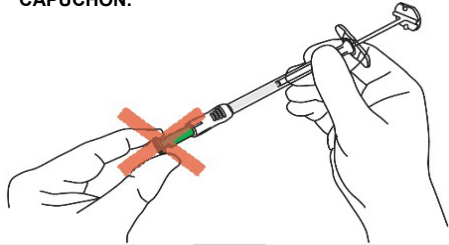


C5: Retirez l'aiguille du conditionnement

- Tenez le corps de la seringue. **Ne tenez pas le piston.**
- Tirez l'aiguille directement hors du conditionnement de l'aiguille **sans mouvement de torsion ni de rotation** pour vous assurer que la seringue est bien connectée à l'aiguille.

Attention : L'aiguille est partiellement exposée à partir de cette étape.

NE TOUCHEZ PAS LE
PROTECTEUR D' AIGUILLE
VERT. CE N'EST PAS UN
CAPUCHON.



MISE EN GARDE :

- **NE JAMAIS TOUCHER OU ESSAYER D'OUVRIR LE PROTÈGE-AIGUILLE VERT**
- **NE PAS RETIRER LE PROTÈGE-AIGUILLE VERT**
- Le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** n'est **PAS** un capuchon ou un couvercle amovible pour l'aiguille.
- Le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** est un mécanisme de verrouillage de sécurité autonome.
- Le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** s'activera automatiquement lors de l'insertion de l'aiguille.
- Le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** couvrira et se verrouillera automatiquement autour de l'aiguille une fois l'injection terminée.

D. Préparez le site d'injection

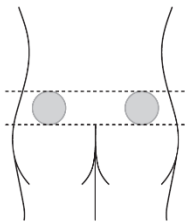
Choisissez un site d'injection. Évitez les zones de peau présentant des grains de beauté, des cicatrices, des rougeurs ou des bosses. Veillez à changer de côté (alterner entre le côté droit et le côté gauche) à chaque injection. L'emplacement du site d'injection dépend de la personne qui fait l'injection. Alternez le site d'injection entre le côté droit et le côté gauche chaque fois que vous procédez à une injection de ^PMYTOLAC^{MD}.

D1. Nettoyez le site d'injection :

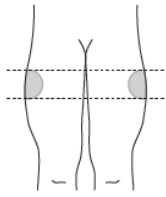
Utilisez une gaze stérile en évitant de trop frotter la peau.

D2. Si vous faites l'injection à quelqu'un d'autre :

Injectez dans la partie externe supérieure de la **fesse**.



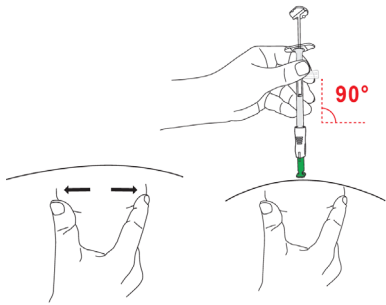
Injection par un professionnel de la santé ou une personne dûment formée



Auto-injection, injection par un professionnel de la santé ou une personne dûment formée

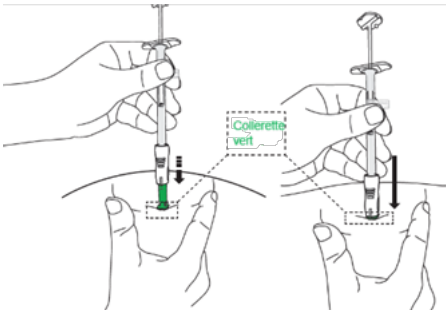
D3. Si vous vous faites l'injection : Injectez dans la partie externe supérieure de la **cuisse**.

E. Effectuez l'injection



E1 : Positionnez la seringue

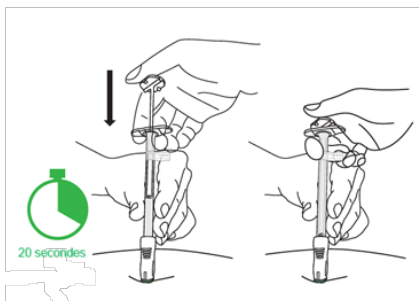
- Pour vérifier quel site vous devez utiliser, reportez-vous à la section D.
- Étirez la peau autour du site d'injection à plat et fermement en utilisant le pouce et l'index.
- Tenez la partie inférieure du corps de la seringue (**pas le piston**) avec l'autre main.
- Positionnez la seringue à un angle de 90 degrés par rapport à la peau. Maintenir le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** à plat contre la peau peut permettre de conserver l'angle de 90 degrés nécessaire pour l'injection.



E2 : Insérez l'aiguille

- Sans plier ou appuyer sur la peau au site d'injection, poussez fermement l'aiguille contre la peau.
- Le **PROTEGE-AIGUILLE VERT** se rétracte.
- **Continuez jusqu'à ce que seule la collerette du PROTEGE-AIGUILLE VERT soit visible.**
- **Ne poussez pas le piston** à cette étape. Maintenez la seringue dans cette position pour l'étape suivante.

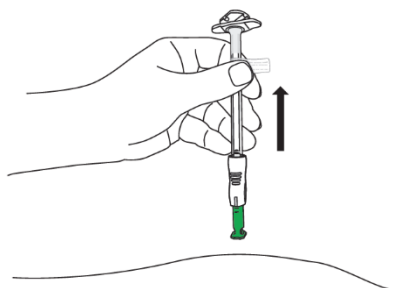
Remarque : Pendant l'injection, maintenez la pression sur l'aiguille pour éviter l'activation du mécanisme de sécurité automatique.



E3 : Poussez le haut du piston

- Relâchez le site d'injection que vous avez aplati avec la main et déplacez cette main de la peau vers le haut du piston.
- Poussez **lentement** le piston, mais régulièrement en exerçant **sans interruption une pression très ferme** jusqu'à ce que le haut touche le corps de la seringue (il est plus facile d'appuyer sur le piston avec la main dominante).
- **Important!** Le médicament est plus épais et plus difficile à pousser qu'on ne le pense. Injectez la dose complète et poussez une dernière fois sur le piston pour vous assurer que vous ne pouvez pas l'enfoncer davantage.
- Cela devrait prendre environ 20 secondes.

F. Retirez et jetez la seringue



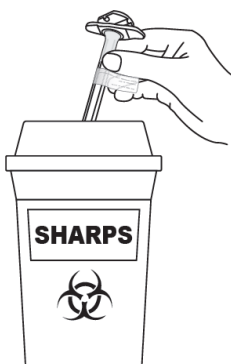
F1 : Retirez de la peau

- Tirez la seringue vers le haut, à l'écart du corps.
- Le **PROTEGE-AIGUILLE VERT** couvrira l'aiguille.
- La seringue usagée et le **PROTÈGE-AIGUILLE VERT** doivent être jetés; reportez-vous à la section F3.



F2 : Exercez une légère pression

- Exercez une légère pression sur le site d'injection avec une boule de coton sec ou une gaze stérile pour éviter tout saignement.
- **Ne frottez pas** et **ne massez pas** le site d'injection après l'administration.



F3 : Jetez la seringue

- Jetez la seringue et l'aiguille usagées conformément aux lois et réglementations locales ou aux instructions de votre professionnel de la santé.
- Les aiguilles ne sont pas réutilisables.
- **Ne jetez pas** la seringue ou l'aiguille dans les ordures ménagères.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYTOLAC^{MD}, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Dès que vous réalisez que vous avez manqué une injection, contactez votre professionnel de la santé. Il vous donnera des conseils sur le moment de votre prochaine injection. **NE PAS** vous faire d'injections supplémentaires pour compenser celle que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PrMYTOLAC^{MD} ?

En prenant PrMYTOLAC^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Symptômes de type rhume (toux, nez qui coule, mal de gorge, fièvre)
- Confusion
- Constipation

- Sensations vertigineuses
- Bouche sèche
- Transpiration excessive, sueurs nocturnes
- Selles grasses (les selles peuvent être volumineuses et apparaître pâles et huileuses)
- Sensation de chaleur avec rougeur de la peau
- Flatulence (passage de gaz)
- Perte de cheveux
- Gonflement dur du site d'injection, et rarement un gonflement dur persistant
- Brûlures d'estomac
- Indigestion
- Douleurs articulaires, osseuses ou buccales
- Perte d'appétit
- Douleurs ou spasmes musculaires
- Nausée
- Douleur pendant les menstruations
- Bourdonnements d'oreille
- Tremblement
- Gonflement dans les bras
- Ventre gonflé
- Faiblesse, engourdissement, picotements ou douleur dans les mains, les pieds ou le dos
- Perte de poids

PrMYTOLAC^{MD} peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et d'autres tests comme l'échographie de la vésicule biliaire. Il interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Douleur abdominale	X		
Diarrhée ou selles molles	X		
Formation de calculs biliaires dans la vésicule biliaire : douleur intense et soudaine dans la partie supérieure droite de l'abdomen pouvant durer des heures, pouvant s'accompagner de nausées et de vomissements		X	
Céphalées	X		
Vomissement	X		
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement	X		

COURANT			
Réaction au site d'injection : le site d'injection peut être sensible, chaud, enflé, rouge ou prurigineux avec une accumulation de pus sous la peau	X		
Diminution du rythme cardiaque (bradycardie)		X	
Problèmes oculaires : opacification du cristallin dans l'œil, vision floue, rougeur oculaire, vision trouble et/ou douleur oculaire		X	
Troubles cardiaques (troubles affectant le muscle cardiaque, les valves ou le rythme) : douleur thoracique ou gêne thoracique, hypertension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement, évanouissement, gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, faiblesse		X	
Hypertension artérielle ou aggravation de l'hypertension artérielle : maux de tête, nausées et vomissements		X	
Glande thyroïde sous-active (hypothyroïdie) : modifications de la fréquence cardiaque, de l'appétit ou du poids, fatigue, sensation de froid ou gonflement à l'avant du cou		X	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales intenses pouvant s'étendre vers le dos, nausées, vomissements, accélération du rythme cardiaque		X	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, ecchymoses, perte de poids		X	
Diabète, aggravation du diabète ou glycémie élevée : soif inhabituelle, mictions fréquentes, fatigue extrême ou manque d'énergie, picotements ou engourdissements dans les mains ou les pieds		X	
Faible taux de sucre dans le sang : étourdissements, transpiration, confusion, maux de tête, vision floue, rythme cardiaque rapide, changements d'humeur		X	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, notamment des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, miction fréquente, sang dans les urines, douleur dans le bassin, urine à forte odeur, urine trouble	X		

Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiments d'anxiété, d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance, de désespoir ou de baisse de la libido (relations sexuelles)	X		
Nouvelle croissance tumorale		X	
Surdité : perte d'audition		X	
RARE			
Réactions cutanées allergiques : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur	X		
INCONNU			
Réactions allergiques sévères : visage, lèvres, bouche ou langue enflés, oppression thoracique, essoufflement ou respiration sifflante, évanouissement, étourdissements ou sensation de tête légère due à une baisse de la tension artérielle, bouffées vasomotrices ou rougeur de la peau, éruption cutanée ou urticaire		X	
Inflammation des voies biliaires : douleur dans la partie supérieure droite du ventre (abdomen), fièvre, frissons, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, selles argileuses, urines foncées, fatigue		X	
Insuffisance pancréatique exocrine (le pancréas ne produit pas assez d'enzymes digestives) : selles grasses (trop de graisses dans les selles), diarrhée, selles molles, ballonnement abdominal et perte de poids		X	

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

Notification d'effets indésirables suspectés

Vous pouvez mentionner toute réaction indésirable suspectée associée à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

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

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

Entreposage :

- Conserver ^{Pr}MYTOLAC^{MD} entre 2 °C et 8 °C au réfrigérateur dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et la boîte.
- Chaque boîte contient une seringue préremplie de ^{Pr}MYTOLAC^{MD} placée dans un plateau en plastique et scellée à l'intérieur d'une pochette en aluminium étiquetée, ainsi qu'un conditionnement individuel pour l'aiguille.
- Une fois retiré du réfrigérateur, MYTOLAC peut être à nouveau réfrigéré et conservé pour une utilisation ultérieure si :
 - il est conservé dans sa pochette scellée; et
 - la durée de conservation totale ne dépasse pas 72 heures à une température inférieure à 40 °C; et
 - il n'a pas été retiré du réfrigérateur plus de 3 fois.

Pour en savoir davantage au sujet de ^{Pr}MYTOLAC^{MD}, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est accessible sur le site Web de Santé Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, le site du fabricant à www.advanzpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 982-0340.
- Le présent dépliant a été rédigé par ADVANZ PHARMA CANADA INC.

PrMYTOLAC^{MD} est une marque déposée d'Amdipharm Limited sous licence exclusive concédée à ADVANZ PHARMA CANADA INC.

L'aiguille de sécurité SAN-Light est fabriquée par DALI Medical Devices Ltd, 6 Nahal Harif St., POB 13223, Yavne 8122503, Israël.

Dernière révision : 28 février 2025