

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mytolac 60 mg solution injectable en seringue préremplie
Mytolac 90 mg solution injectable en seringue préremplie
Mytolac 120 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lanréotide (DCI), 60 mg, 90 mg ou 120 mg (sous forme d'acétate)

Chaque seringue préremplie contient une solution sursaturée d'acétate de lanréotide correspondant à 0,246 mg de lanréotide base/mg de solution, ce qui garantit respectivement l'injection réelle d'une dose de 60 mg, 90 mg ou 120 mg de lanréotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Formulation semi-solide blanche à jaune pâle pratiquement exempte de particules étrangères.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mytolac est indiqué pour :

- le traitement des personnes atteintes d'acromégalie, lorsque les taux circulants d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1* ou facteur de croissance analogue à l'insuline-1) ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie, ou chez les patients qui nécessitent un traitement médicamenteux pour toute autre raison.
- le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) de grade 1 et d'un sous-groupe de TNE-GEP de grade 2 (index Ki67 \leq 10%), ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas ou d'origine inconnue, après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur chez des patients adultes présentant une maladie non résecable, localement avancée ou métastatique (voir rubrique 5.1).
- le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines (particulièrement carcinoïdes).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Acromégalie

La dose de départ recommandée est de 60 à 120 mg, à administrer tous les 28 jours.

La dose peut être adaptée en fonction de la réponse du patient (évaluée selon la symptomatologie et/ou l'effet biochimique) ou de l'expérience éventuelle du patient avec des analogues de la somatostatine.

Par exemple, chez les patients précédemment traités par lanréotide 30 mg avec une dose tous les 14 jours, la dose initiale de Mytolac doit être de 60 mg tous les 28 jours et chez les patients précédemment traités par lanréotide 30 mg avec une dose tous les 10 jours, la dose initiale de Mytolac doit être de 90 mg tous les 28 jours.

La dose doit être individualisée en fonction de la réponse du patient (évaluée par une réduction des symptômes et/ou une réduction des taux de GH et/ou d'IGF-1).

Chez les patients chez qui les symptômes cliniques et les paramètres biochimiques ne sont pas suffisamment contrôlés, la dose de Mytolac peut être augmentée jusqu'à un maximum de 120 mg tous les 28 jours.

Si un contrôle complet est obtenu (basé sur des taux de GH inférieurs à 1 ng/ml, une normalisation des taux d'IGF-1 et/ou la disparition des symptômes), la dose peut être réduite.

Les patients bien contrôlés sous un analogue de la somatostatine peuvent également être traités par Mytolac 120 mg tous les 42 à 56 jours (6 à 8 semaines).

Un suivi à long terme des symptômes et des taux de GH et d'IGF-1 doit être systématiquement instauré chez tous les patients.

Traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques de grade 1 et d'un sous-groupe de TNE-GEP de grade 2 (index Ki67 \leq 10%) ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas ou d'origine inconnue, après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur, chez des patients adultes présentant une maladie non résécable, localement avancée ou métastatique

La dose recommandée est d'une injection de Mytolac 120 mg, à administrer tous les 28 jours. Le traitement par Mytolac doit se poursuivre aussi longtemps que nécessaire pour parvenir au contrôle de la tumeur.

Traitement des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines

La dose de départ recommandée est de 60 à 120 mg, à administrer tous les 28 jours.

La dose doit être ajustée en fonction du degré de soulagement symptomatique obtenu.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de la largeur de la marge thérapeutique du lanréotide (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Chez les patients âgés, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de la largeur de la marge thérapeutique du lanréotide (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Mytolac n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents en raison du manque de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Mode d'administration

Mytolac s'administre par injection sous-cutanée profonde dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou dans la région supéro-externe de la cuisse.

Chez les patients qui reçoivent une dose stable de Mytolac et après une formation appropriée, le produit peut être administré par le patient lui-même ou par une personne formée à cet effet. En cas d'auto-injection, l'injection doit être administrée dans la région supéro-externe de la cuisse.

La décision d'administration par le patient ou par une autre personne formée doit être prise par un professionnel de santé.

Quel que soit le site d'injection, la peau ne doit pas être pincée et l'aiguille doit être introduite rapidement sur toute sa longueur, perpendiculairement à la peau.

Les injections doivent être réalisées alternativement du côté droit et du côté gauche.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la somatostatine ou aux peptides apparentés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Un contrôle périodique des patients peut donc être nécessaire. Des cas de calculs biliaires entraînant des complications, notamment une cholécystite, une cholangite et une pancréatite, ayant nécessité une cholécystectomie ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par le lanréotide. En cas de suspicion de complications de la cholélithiase, arrêter le lanréotide et traiter de manière appropriée.

Des études pharmacologiques chez l'animal et chez l'homme ont montré que le lanréotide, comme la somatostatine et ses analogues, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Dès lors, les patients traités par le lanréotide sont susceptibles de présenter une hypoglycémie ou une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée lors de l'initiation du traitement par le lanréotide ou lors de toute modification de posologie et le traitement antidiabétique doit être ajusté en conséquence.

Une légère réduction de la fonction thyroïdienne a été observée au cours du traitement par le lanréotide chez les patients souffrant d'acromégalie, même si une hypothyroïdie clinique est rare (< 1%). Des tests de la fonction thyroïdienne doivent être réalisés si cliniquement indiqué.

Chez les patients sans problèmes cardiaques sous-jacents, le lanréotide peut entraîner une diminution de la fréquence cardiaque, sans atteindre nécessairement le seuil de bradycardie. Chez les patients souffrant de pathologies cardiaques avant le traitement par le lanréotide, une bradycardie sinusale peut survenir. La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par le lanréotide chez des patients atteints de bradycardie (voir rubrique 4.5).

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

Les effets pharmacologiques gastro-intestinaux du lanréotide peuvent entraîner une diminution de l'absorption intestinale des médicaments administrés simultanément, notamment de la ciclosporine. L'administration concomitante de ciclosporine et de lanréotide est susceptible de diminuer la biodisponibilité relative de la ciclosporine et peut donc nécessiter un ajustement de la dose de ciclosporine afin de maintenir des taux thérapeutiques.

Des interactions avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont peu probables car le lanréotide se lie modérément aux protéines sériques.

Selon des données limitées de la littérature, l'administration concomitante d'analogues de la somatostatine et de bromocriptine peut augmenter la disponibilité de la bromocriptine.

L'administration concomitante de médicaments induisant une bradycardie (par ex. bêtabloquants) peut avoir un effet additif sur la légère diminution de la fréquence cardiaque induite par le lanréotide. Un ajustement posologique de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.

Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des composés métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, ce qui pourrait être dû à l'inhibition de l'hormone de croissance. Un tel effet ne pouvant être exclu avec le lanréotide, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (par ex. quinidine, terfénaire) doivent être utilisés avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du lanréotide chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction mais aucune preuve d'effets tératogènes (voir section 5.3). Le risque potentiel pour l'humain est inconnu.

Par mesure de précaution, l'utilisation du Mytolac doit être évitée pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le Mytolac ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée chez la ratte en raison de l'inhibition de la sécrétion de GH, à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme en thérapeutique.

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

Mytolac n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, des étourdissements ont été rapportés avec Mytolac (voir rubrique 4.8). Les patients concernés doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés par des patients souffrant d'acromégalie et de TNE-GEP traités par le lanréotide au cours des études cliniques sont repris sous le système d'organes correspondant selon la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par le lanréotide sont des troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et des réactions au site d'injection (douleur, nodules et indurations).

Le profil d'effets indésirables est similaire pour toutes les indications.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Expérience post-commercialisation dans le cadre de la pharmacovigilance (fréquence indéterminée)
Infections et infestations				Abcès au site d'injection
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie, diminution de l'appétit**, hyperglycémie, diabète		
Affections psychiatriques			Insomnie*	
Affections du système nerveux		Étourdissements, céphalées, léthargie**		
Affections cardiaques		Bradycardie sinusale*		
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur*	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, selles molles*, douleur abdominale	Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, inconfort abdominal*, dyspepsie, stéatorrhée**	Décoloration des selles*	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire	Dilatation biliaire*		Cholécystite, cholangite
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculo-squelettiques**, myalgies**		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, hypotrichose*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, réactions au site d'injection (douleur, masse, induration, nodule, prurit)		
Investigations		Élévation des ALT*, anomalies des AST et des ALT*, élévation de la bilirubinémie*, élévation de la glycémie*, élévation de l'hémoglobine glycosylée*, perte de poids, diminution des enzymes pancréatiques**	Élévation des AST*, élévation des phosphatases alcalines dans le sang*, anomalies de la bilirubinémie*, diminution de la natrémie*	
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques (y compris angio-œdème, anaphylaxie, hypersensibilité)

* sur la base d'un ensemble d'études effectuées chez des patients souffrant d'acromégalie

** sur la base d'un ensemble d'études effectuées chez des patients souffrant de TNE-GEP

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classification pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues, code ATC : H01C B03

Mécanisme d'action

Le lanréotide est un octapeptide dérivé de la somatostatine endogène. Comme la somatostatine, le lanréotide est un inhibiteur de diverses fonctions endocrines, neuroendocrines, exocrines et paracrines. Il présente une forte affinité pour les récepteurs humains à la somatostatine (SSTR) 2 et 5 et une affinité de liaison réduite pour les récepteurs humains SSTR 1, 3 et 4. L'activité au niveau des récepteurs humains SSTR 2 et 5 est considérée comme le principal mécanisme responsable de l'inhibition de l'hormone de croissance. Le lanréotide est plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action plus longue.

Comme la somatostatine, le lanréotide inhibe une sécrétion exocrine, notamment une sécrétion basale de motiline, du peptide inhibiteur gastrique et du polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'effet significatif sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. En outre, il diminue les taux plasmatiques de chromogranine A et de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique) dans l'urine des patients présentant une TNE-GEP et des taux élevés de ces marqueurs tumoraux. Le lanréotide inhibe fortement l'augmentation post-prandiale du débit sanguin au niveau de l'artère mésentérique supérieure et de la veine porte. Le lanréotide diminue significativement la sécrétion jéjunale d'eau, de sodium, de potassium et de chlore stimulée par la prostaglandine E1. Le lanréotide diminue les taux de prolactine chez les patients acromégales traités à long terme. Au cours d'une étude ouverte, du lanréotide 120 mg a été administré tous les 28 jours pendant 48 semaines à 90 patients acromégales présentant un macroadénome hypophysaire diagnostiqué et non traités précédemment.

Une réduction du volume de la tumeur de $\geq 20\%$ a été observée chez 63% des patients (IC à 95%: 52%-73%). À la semaine 48, la diminution moyenne du volume de la tumeur, exprimée en pourcents, était de 26,8%, les taux de GH étaient inférieurs à 2,5 $\mu\text{g/l}$ chez 77,8% des patients et les taux d'IGF-1 se normalisaient chez 50% des patients. 43,5% des patients présentaient simultanément une normalisation des taux d'IGF-1 et des taux de GH inférieurs à 2,5 $\mu\text{g/l}$. La plupart des patients ont rapporté un soulagement net des symptômes d'acromégalie, notamment de la fatigue, de la transpiration excessive, des arthralgies et de l'œdème des tissus mous. Tant la diminution précoce et durable du volume de la tumeur que la réduction des taux de GH et d'IGF-1 ont été observées dès la semaine 12. Les patients dont on s'attendait à ce qu'ils nécessitent une chirurgie hypophysaire ou une radiothérapie au cours de l'étude ont été exclus.

Une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée fixe de 96 semaines a été menée en vue d'évaluer l'effet antiprolifératif du lanréotide chez des patients présentant des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir du lanréotide 120 mg tous les 28 jours (n=101) ou un placebo (n=103). La randomisation était stratifiée en fonction des traitements antérieurs lors de l'inclusion dans l'étude et de la présence/absence de progression au début de l'étude, évaluée selon les critères RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* ou critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) au cours d'une phase de sélection d'une durée de 3 à 6 mois.

Les patients présentaient une maladie métastatique et/ou localement avancée inopérable confirmée par histologie comme étant des tumeurs bien ou modérément différenciées, avec une localisation primitive au niveau du pancréas (44,6% des patients), de l'intestin moyen (35,8%), de l'intestin postérieur (6,9%) ou d'origine autre/inconnue (12,7%).

69% des patients atteints de TNE-GEP présentaient une tumeur de grade 1 (G1), définie soit par un index de prolifération Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% de la population totale), soit par un index mitotique < 2 mitoses /10 HPF (18,5% de la population totale) et 30% des patients atteints de TNE-GEP présentaient des tumeurs se situant dans la fourchette inférieure du grade 2 (G2) (définie par un index Ki67 $> 2\%$ et $\leq 10\%$). Le grade n'était pas connu chez 1% des patients. Les patients présentant une TNE-GEP de grade G2 avec index de prolifération cellulaire plus élevé (Ki67 $> 10\%$ et $\leq 20\%$) ou présentant un carcinome neuroendocrine de grade G3 (index Ki67 $> 20\%$) étaient exclus de l'étude.

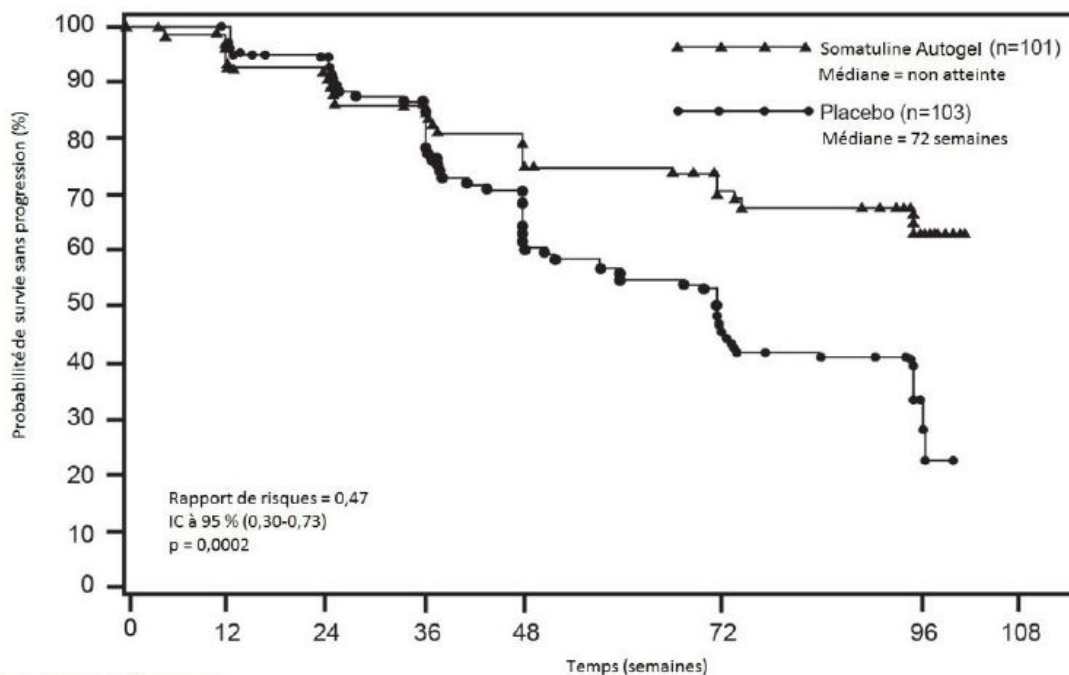
Au total, la charge tumorale hépatique était $\leq 10\%$ chez 52,5% des patients, comprise entre 10 et 25% chez 14,5% et $> 25\%$ chez 33%.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre soit la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.0, soit le décès, au cours des 96 semaines suivant la première administration du traitement. L'analyse de la SSP était basée sur une évaluation radiologique de la progression effectuée de manière centralisée et indépendante.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude de phase III

Médiane de survie sans progression (semaines)		Rapport de risque (IC 95%)	Réduction du risque de progression ou de décès	Valeur de p
Lanréotide (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 semaines	72,00 semaines (IC 95% : 48,57-96,00)	0,470 (0,304 ; 0,729)	53%	0,0002

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression



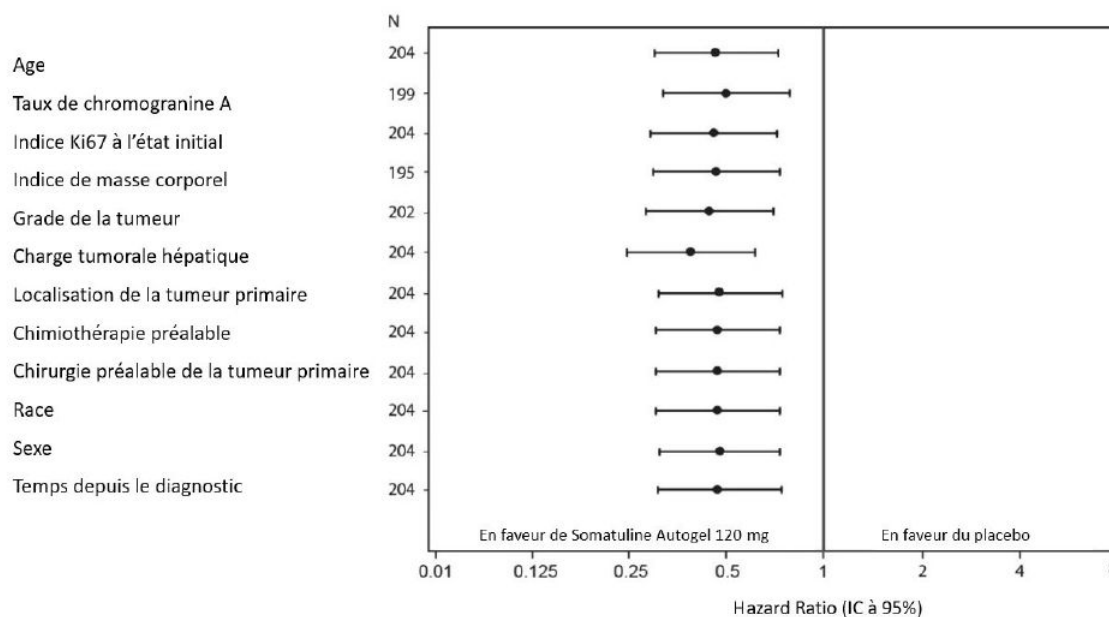
Nombre de patients exposés au risque

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

L'effet bénéfique du lanréotide sur la réduction du risque de progression ou de décès était cohérent, quels que soient le site primitif de la tumeur, la charge hépatique tumorale, la chimiothérapie antérieure, la valeur initiale de Ki67, le grade tumoral ou les autres caractéristiques pré-spécifiées, comme illustré à la Figure 2.

Un bénéfice cliniquement significatif du traitement par le lanréotide a été observé chez les patients présentant des tumeurs ayant pour origine le pancréas, l'intestin moyen ou une origine autre/inconnue, ainsi que dans la population totale de l'étude. Le nombre limité de patients présentant des tumeurs originaires de l'intestin postérieur (14/204) contribue à rendre difficile l'interprétation des résultats dans ce sous-groupe. Les données disponibles suggèrent une absence de bénéfice du lanréotide chez ces patients.

Figure 2 – Résultats de l'analyse des covariables de la SSP par le modèle des risques proportionnels de Cox



Note : tous les HR expriment le risque relatif pour le Somatuline Autogel par rapport au placebo. Les résultats pour les covariables sont dérivés de modèles à risques proportionnels de Cox séparés, en termes de traitement, de progression à l'état initial, traitement préalable à l'inclusion et selon les caractéristiques mentionnées sur l'axe vertical.

Dans l'étude d'extension, 45,6% des patients (47/103) sont passés du placebo à un traitement ouvert par le lanréotide.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du lanréotide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour l'acromégalie et le gigantisme d'origine hypophysaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a inscrit les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-hépatiques (à l'exception des neuroblastomes, des neuroganglioblastomes et des phéochromocytomes) sur la liste des exemptions de classe.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques intrinsèques du lanréotide après administration intraveineuse chez des volontaires sains montrent que sa distribution extravasculaire est limitée, avec un volume de distribution à l'équilibre de 16,1 l. Sa clairance totale est de 23,7 l/h, sa demi-vie terminale de 1,14 heures et son temps de résidence moyen de 0,68 heures.

Au cours des études ayant évalué l'excrétion, moins de 5% du lanréotide était excrété par voie urinaire et moins de 0,5% était retrouvé sous forme non modifiée dans les fèces, indiquant une certaine excrétion biliaire.

Après injection sous-cutanée profonde de lanréotide 60, 90 et 120 mg chez des volontaires sains, les concentrations sériques de lanréotide augmentent pour atteindre un pic de concentration sérique moyen de 4,25, 8,39 et 6,79 ng/ml respectivement. Ces valeurs de C_{max} sont atteintes le premier jour 8, 12 et 7 heures (valeurs médianes) après l'administration. Après ce pic de concentration sérique de lanréotide, les concentrations diminuent lentement en suivant une cinétique de premier ordre, avec une demi-vie d'élimination terminale de respectivement 23,3, 27,4 et 30,1 jours. Quatre semaines après l'administration, les concentrations sériques moyennes de lanréotide sont respectivement de 0,9, 1,11 et 1,69 ng/ml. La biodisponibilité absolue est de 73,4, 69,0 et 78,4% respectivement.

Après injection sous-cutanée profonde de lanréotide 60, 90 et 120 mg chez des patients acromégales, les concentrations sériques de lanréotide augmentent pour atteindre un pic de concentration sérique moyen de 1,6, 3,5 et 3,1 ng/ml respectivement. Ces valeurs de C_{max} sont atteintes le premier jour 6, 6 et 24 heures après l'administration. Après ce pic de concentration sérique de lanréotide, les concentrations diminuent lentement en suivant une cinétique de premier ordre et 4 semaines après l'administration, les concentrations sériques moyennes de lanréotide sont respectivement de 0,7, 1,0 et 1,4 ng/ml.

Les concentrations sériques à l'équilibre de lanréotide sont obtenues en moyenne après 4 injections pratiquées toutes les 4 semaines. Après administration répétée toutes les 4 semaines, les C_{max} moyennes à l'équilibre sont de 3,8, 5,7 et 7,7 ng/ml pour 60, 90 et 120 mg respectivement, les C_{min} moyennes sont de 1,8, 2,5 et 3,8 ng/ml. L'index de fluctuation pic-nadir est modéré, allant de 81 à 108%.

Des profils pharmacocinétiques de libération linéaire ont été observés après injection sous-cutanée profonde de lanréotide 60, 90 et 120 mg chez des patients acromégales.

Lors d'une analyse de PC de population portant sur 290 patients souffrant de TNE-GEP recevant du lanréotide 120 mg, une libération initiale rapide a été observée, avec des C_{max} moyennes de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, atteintes au cours du 1^{er} jour suivant une injection unique. Les concentrations à l'équilibre ont été atteintes après 5 injections de lanréotide 120 mg tous les 28 jours et se sont maintenues jusqu'à la dernière mesure (jusqu'à 96 semaines après la première injection). À l'équilibre, les C_{max} moyennes étaient de $13,9 \pm 7,44$ ng/ml et les concentrations sériques moyennes au nadir étaient de $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. La demi-vie terminale apparente moyenne était de $49,8 \pm 28,0$ jours.

Insuffisance rénale/hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, on observe une réduction de moitié environ de la clairance sérique totale du lanréotide, avec pour conséquence une augmentation de la demi-vie et de l'ASC. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère, on observe une diminution de la clairance (30%). Le volume de distribution et le temps de résidence moyen augmentent chez tous les patients, quel que soit le degré d'insuffisance hépatique.

Dans l'analyse pharmacocinétique de la population des 165 patients atteints de GEP-NET et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (106 et 59, respectivement) traités par Mytolac, il n'y a pas eu d'effet sur la clairance du Mytolac. Les patients atteints de GEP-NET et présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés.

Aucun patient souffrant de TNE-GEP et d'insuffisance hépatique (selon le score de Child-Pugh) n'a été étudié.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la plage des concentrations bien tolérées chez les volontaires sains.

Patients âgés

Une augmentation de la demi-vie et du temps de résidence moyen est observée chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes en bonne santé. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients âgés, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la plage des concentrations bien tolérées chez les volontaires sains.

Lors d'une analyse de PC de population portant sur des patients atteints de TNE-GEP ayant inclus 122 patients âgés de 65 à 85 ans, aucun effet de l'âge sur la clairance et le volume de distribution du lanréotide n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études non cliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Au cours des études de cancérogenèse chez le rat et la souris, aucune modification néoplasique systémique n'a été observée à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme aux doses thérapeutiques. Une augmentation de l'incidence des tumeurs sous-cutanées a été observée au site d'injection, probablement en raison de la plus grande fréquence d'administration chez l'animal (quotidienne) que chez l'homme (administration mensuelle) et n'est donc pas cliniquement significative.

Au cours d'une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, le lanréotide n'a pas montré de potentiel génotoxique.

Le lanréotide n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité embryo-foetale a été observée chez le rat (augmentation de la perte pré-implantatoire) et chez le lapin (augmentation de la perte post-implantatoire). Des études sur la reproduction menées chez des rates enceintes ayant reçu 30 mg/kg toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée (5 fois la dose humaine basée sur des comparaisons de la surface corporelle) ont entraîné une réduction de la survie des embryons et des fœtus. Des études menées sur des lapines enceintes ayant reçu des injections sous-cutanées de 0,45 mg/kg/jour (deux fois l'exposition thérapeutique humaine à la dose maximale recommandée de 120 mg, sur la base de comparaisons de la surface corporelle relative) ont mis en évidence une réduction de la survie foetale et une augmentation des anomalies du squelette et des tissus mous chez les fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après ouverture de la pochette protectrice en aluminium, le produit doit être administré immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Le produit peut être remis au réfrigérateur (le nombre d'écarts de température ne pouvant pas être supérieur à trois) pour y être conservé en vue d'une utilisation ultérieure, à condition d'avoir été conservé dans sa pochette scellée à une température maximale de 40°C pendant moins de 72 heures au total.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mytolac est livré dans une seringue préremplie (en polypropylène munie d'un bouchon-piston en caoutchouc élastomère thermoplastique scellée par un capuchon en polypropylène) placée dans un

plateau en plastique et scellée dans une pochette en aluminium avec un dispositif d'injection automatique à usage unique avec aiguille de sécurité emballée séparément. Les deux sont conditionnés dans une boîte en carton.

Boîte d'une seringue de 0,5 ml avec une aiguille de sécurité emballée conjointement (1,2 mm x 20 mm).

Conditionnement multiple de 3 boîtes, contenant chacune une seringue de 0,5 ml avec une aiguille sécurisée emballée conjointement (1,2 mm x 20 mm).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

La solution injectable en seringue préremplie est prête à l'emploi.

À usage immédiat et unique après ouverture. Ne pas utiliser si la pochette est endommagée ou ouverte.

Il est important de réaliser l'injection du produit en se conformant exactement aux instructions figurant dans la notice.

Le dispositif d'injection usagé doit être éliminé dans un conteneur pour déchets pointus ou tranchants prévu à cet effet.

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

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

Amdipharm Limited, 3 Burlington Road, Dublin 4, Irlande
Amdipharm Limited fait partie du groupe ADVANZ PHARMA.

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

Mytolac 60 mg solution injectable en seringue préremplie :	BE584977
Mytolac 90 mg solution injectable en seringue préremplie :	BE584986
Mytolac 120 mg solution injectable en seringue préremplie :	BE584995

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 Mai 2021
Date de dernier renouvellement : 25 Septembre 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2025