



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

*octréotide*

**SANDOSTATINE 50 µg/1 ml, solution injectable**

B/6 ampoules (CIP : 34009 342 441 0 0)

**SANDOSTATINE 100 µg/1 ml, solution injectable**

B/6 ampoules (CIP : 34009 342 442 7 8)

**SANDOSTATINE 500 µg/1 ml, solution injectable**

B/6 ampoules (CIP : 34009 342 443 3 9)

**SANDOSTATINE LP 10 mg, poudre et solvant en seringue  
préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée**

B/1 (CIP : 34009 365 106 3 0)

**SANDOSTATINE LP 20 mg, poudre et solvant en seringue  
préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée**

B/1 (CIP : 34009 365 108 6 9)

**SANDOSTATINE LP 30 mg, poudre et solvant en seringue  
préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée**

B/1 (CIP : 34009 365 109 2 0)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	H01CB02 (somatostatine et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b><u>SANDOSTATINE 50 µg/1 ml, 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml</u></b> « Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie. Sandostatine est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.  Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-

	<p>entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).</p> <p>Sandostatine n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.</p> <p>Prévention des complications de la chirurgie pancréatique.</p> <p>Traitement en urgence, et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-oesophagiennes chez les patients cirrhotiques. Sandostatine doit être utilisé en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.</p> <p>Traitement des adénomes thyroïdiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</li> <li>· chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;</li> <li>· chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie. »</li> </ul> <p><b><u>SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg</u></b></p> <p>« Traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie (voir rubrique 4.2).</p> <p>Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).</p> <p>Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.</p> <p>Traitement des adénomes thyroïdiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</li> <li>· chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;</li> <li>· chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie. »</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	30/03/1989 (procédure de reconnaissance mutuelle)  L'ensemble du RCP des spécialités SANDOSTATINE a été modifié le 28 mai 2015 suite à une procédure d'harmonisation européenne des spécialités à base d'octréotide datant du 26/06/2014 (cf. tableau face/face en annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle	
Classification ATC	2015 H H01 H01C H01CB H01CB02	Hormone systémiques, hormones sexuelles exclues Hormone hypophysaires, hypotamiques et analogues Hormones hypotamiques Somatostatine et analogues octréotide

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/11/2013, la Commission a considéré que le SMR de SANDOSTATINE restait important dans l'indication de leur AMM.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, l'ensemble du RCP de SANDOSTATINE a été entièrement modifié suite à une procédure d'harmonisation européenne des spécialités à base d'octréotide datant du 26 juin 2014 (cf. tableau face/face en annexe). Plus particulièrement, depuis cette harmonisation européenne :

- les libellés d'indication dans le traitement de l'acromégalie, des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, des adénomes thyroïdiens, des varices gastro-oesophagiennes chez les patients cirrhotiques et des complications de la chirurgie pancréatique ont été légèrement modifiés ;
- les spécialités SANDOSTATINE 50 µg/1 ml, 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml ne sont plus indiquées dans le traitement des adénomes non fonctionnels, des adénomes corticotropes au cours du syndrome de Nelson et des adénomes gonadotropes fonctionnels ;
- et les spécialités SANDOSTATINE L.P. 10 mg, 20 mg, et 30 mg ont obtenu une extension d'indication, à la suite d'une procédure d'harmonisation européenne, dans le « traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclu ». L'examen de cette nouvelle indication, fait l'objet d'un avis séparé.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### **SANDOSTATINE 50 µg/1 ml, 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml**

« Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie. Sandostatine est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.

Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).

Sandostatine n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.

Prévention des complications de la chirurgie pancréatique.

Traitement en urgence, et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-oesophagiennes chez les patients cirrhotiques. Sandostatine doit être utilisé en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.

Traitement des adénomes thyroïdiens :

- lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
- chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
- chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie. »

#### **SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg**

« Traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie (voir rubrique 4.2).

Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).

Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.

Traitement des adénomes thyroïdiens :

- lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
- chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
- chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Prévention des complications de la chirurgie pancréatique

Dans cette indication, le laboratoire a déposé les publications issues de deux méta-analyses<sup>1 2</sup>, dont l'objectif était d'analyser l'efficacité des analogues de la somatostatine dans la prévention des complications des chirurgies pancréatiques.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 4.1.2 Traitement en urgence et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées issues d'une étude clinique<sup>3</sup> dont l'objectif était de démontrer la non infériorité entre la somatostatine, l'octréotide et la terlipressine sur la prévention de la récurrence des hémorragies des varices gastro-œsophagiennes chez des patients cirrhotiques.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

#### 4.1.3 Autres indications

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans les autres indications.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2008 au 30/06/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » cf. tableau face/face en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), SANDOSTATINE a fait l'objet de 4 005 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

---

<sup>1</sup> Jin K et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. Dig Surg 2015; 32: 196-207

<sup>2</sup> Gurusamy KS et al. Somatostatin analogues for pancreatic surgery (Review). Cochrane Database Syst Rev 2013; 30: CD008370.

<sup>3</sup> Seo YS et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology 2014; 60: 954-63

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'acromégalie<sup>4 5 6</sup>, les tumeurs carcinoïdes<sup>7</sup>, les varices gastro-œsophagiennes<sup>8</sup>, les complications de la chirurgie pancréatique, et les adénomes thyroïdiens<sup>9 10 11</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/11/2013, la place de SANDOSTATINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>4</sup> Giustani A et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 243-8

<sup>5</sup> Katznelson L et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933-51

<sup>6</sup> Giustina A et al. A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 243-8

<sup>7</sup> Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2012; 95: 157-173.

<sup>8</sup> Osman D et al. Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. Ann Intensive Care 2012; 2: 46

<sup>9</sup> Beck-Peccoz P et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. Eur Thyroid J 2013; 2: 76-82

<sup>10</sup> Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Supplement 7): vii 124- vii130.

<sup>11</sup> Caron P. Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyroïdiens. Presse Med 2009; 38: 107-111.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Traitement de l'acromégalie

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- le service médical rendu par SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg reste important dans le traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie ;
- le service médical rendu par SANDOSTATINE 50 µg/1 ml 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml reste important dans le contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie, et chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.

#### 5.1.2 Traitement des symptômes associées aux tumeurs endocrine gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- le service médical rendu par SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg est important dans le traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde ;
- le service médical rendu par SANDOSTATINE 50 µg/1 ml 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml est important dans le soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde.

#### 5.1.3 Traitement des adénomes thyroïdiques

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de spécialité dans cette indication est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg et par SANDOSTATINE 50 µg/1 ml 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml est important dans le traitement des adénomes thyroïdiens :

- lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
- chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
- chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.

#### 5.1.4 Prévention des complications de la chirurgie pancréatique

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de spécialité dans cette indication est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SANDOSTATINE 50 µg/1 ml 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml est important dans la prévention des complications de la chirurgie pancréatique.

#### 5.1.5 Traitement en urgence et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de spécialité dans cette indication est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SANDOSTATINE 50 µg/1 ml 100 µg/1 ml et 500 µg/1 ml est important dans le traitement en urgence, et la prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques. Sandostatine doit être utilisée en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de leur AMM.

Pour rappel, l'extension d'indication dans le traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus, fait l'objet d'une évaluation dans un avis séparé.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

#### ▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



## ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

### SANDOSTATINE

Ancien libellé du RCP (22.01.08)	Nouveau libellé du RCP (28.05.15)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p><b>SANDOSTATINE 500 microgrammes/1 mL, solution injectable</b></p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Acétate d'octréotide quantité correspondant à octréotide 0,5 mg <del>Acide lactique 3,4 mg</del> <del>Mannitol 45,0 mg</del> <del>Bicarbonate de sodium q.s. pH = 4,2</del> <del>Eau pour préparations injectables q.s.p. 1 ml</del> pour une ampoule</p>	<p>1. <b>DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p><b>SANDOSTATINE 500 microgrammes/1 mL, solution injectable</b></p> <p>2. <b>COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Acétate d'octréotide quantité correspondant à octréotide 0,500 mg pour une ampoule</p> <p>Excipient à effet notoire : bicarbonate de sodium Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1</p>
<p>4. <b>DONNEES CLINIQUES</b></p> <p>4.1. <b>Indications thérapeutiques</b></p> <p><del>Traitement des symptômes cliniques au cours des tumeurs endocrines digestives suivantes :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>tumeurs carcinoïdes ;</del></li> <li><del>vipômes ;</del></li> <li><del>glucagonomes (cf. Précautions d'emploi).</del></li> </ul> <p><del>Traitement de l'acromégalie :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>lorsque la sécrétion d'hormone de croissance n'est pas normalisée après chirurgie et (ou) radiothérapie ;</del></li> <li><del>en cas de macroménomes expansifs ou invasifs, non opérables.</del></li> </ul> <p><del>Prévention des fistules pancréatiques après chirurgie d'exérèse (sauf pour le dosage à 500 µg).</del></p> <p><del>Traitement des adénomes thyroïdiques primitifs :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</del></li> <li><del>chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ou radiothérapique ;</del></li> <li><del>chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie</del></li> </ul> <p><del>Traitement des adénomes non fonctionnels :</del> <del>traitement symptomatique des troubles visuels liés à une compression des voies optiques: avant la chirurgie, avant ou après radiothérapie ou lorsqu'aucun geste thérapeutique n'est possible ou efficace.</del></p>	<p>4. <b>DONNEES CLINIQUES</b></p> <p>4.1. <b>Indications thérapeutiques</b></p> <p>Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie. Sandostatine est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.</p> <p>Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1). Sandostatine n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.</p> <p>Prévention des complications de la chirurgie pancréatique.</p> <p>Traitement en urgence, et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-oesophagiennes chez les patients cirrhotiques. Sandostatine doit être utilisé en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.</p> <p>Traitement des adénomes thyroïdiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</li> <li>chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;</li> <li>chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.</li> </ul>

Traitement des adénomes corticotropes au cours du syndrome de Nelson et des adénomes gonadotropes fonctionnels :

- après échec des autres thérapeutiques ;
- en attente de l'efficacité de la radiothérapie.

Traitement d'urgence de la rupture de varice œsocardiale chez le cirrhotique en attente du traitement endoscopique.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie doit être adaptée pour chaque patient, en milieu spécialisé.

Dans les indications où l'administration se fait par voie sous-cutanée, les injections seront espacées de 8 h ou de 12 h, selon les cas. Il est conseillé de pratiquer ces injections à distance (1 à 2 h après si possible) des repas de midi et du soir.

La tolérance locale peut être améliorée en laissant réchauffer l'ampoule quelques temps à la température ambiante, juste avant l'emploi, en injectant lentement le produit (plus de 20 secondes) et en variant les points d'injection.

En fonction des variations posologiques souhaitées, on utilisera l'une des trois présentations : 500 µg/1 ml, 100 µg/1 ml ou 50 µg/1 ml.

##### *Acromégalie*

La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse jugée sur les concentrations d'hormone de croissance et de Somatomédine-C, l'objectif étant de les normaliser. Il est conseillé de débiter le traitement par 3 fois 50 µg/jour par voie sous-cutanée (une injection toutes les 8 h) et d'augmenter éventuellement par paliers de 50 µg 3 fois par jour tous les mois en fonction des critères conseillés, la dose maximale étant de 500 µg 3 fois par jour.

Il convient de ne prescrire que la dose minimale efficace qui, chez la majorité des patients, est de 300 µg par jour (3 fois 100 µg).

##### *Tumeurs endocrines digestives*

La dose initiale recommandée est de 50 µg le matin et le soir, en deux injections sous-cutanées, à 12 h d'intervalle. Cette posologie peut être augmentée, habituellement jusqu'à 200-400 µg (soit 2 injections de 100 ou de 200 µg par jour). Dans quelques cas (tumeurs carcinoïdes), il sera nécessaire d'augmenter les doses en utilisant 3 injections sous-cutanées de 200 à 500 µg (1 injection toutes les 8 h) pour atteindre un maximum de 1-500 µg par jour.

##### *Adénomes thyroïdiques primitifs*

Posologie la plus souvent efficace : 100 µg, 3 fois par jour. La dose sera adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Cinq jours au moins de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.

##### *Adénomes non fonctionnels*

Posologie recommandée : 100 µg, 3 fois par jour. Cette dose pourra éventuellement être doublée en cas d'inefficacité immédiate ou secondaire.

L'initiation du traitement peut se faire en administration cutanée continue pendant quelques jours pour obtenir un effet immédiat sur les troubles visuels.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Acromégalie*

Dose initiale de 0,05 à 0,1 mg toutes les 8 à 12 heures, en injection sous-cutanée (s.c.). L'ajustement posologique doit être fondé sur le dosage mensuel des taux de GH et IGF-1 (objectif : GH < 2,5 ng/mL ; IGF-1 normale), les symptômes cliniques et la tolérance. La posologie journalière optimale est de 0,3 mg chez la plupart des patients. La dose maximale de 1,5 mg par jour ne devrait pas être dépassée. Chez les patients traités par une dose stable de Sandostatine, un dosage du taux de GH doit être réalisé tous les 6 mois.

Si aucune réduction satisfaisante du taux de GH et aucune amélioration des symptômes cliniques n'ont été obtenues dans les 3 mois qui suivent le début du traitement par Sandostatine, celui-ci devrait être interrompu.

##### *Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques*

Dose initiale de 0,05 mg, 1 à 2 fois par jour, en injection sous-cutanée (s.c.). En fonction de la réponse clinique, de l'effet sur les taux d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique), et de la tolérance, la posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 0,1 à 0,2 mg, trois fois par jour. Dans des circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Les doses d'entretien doivent être ajustées au cas par cas. Pour le traitement des tumeurs carcinoïdes, en l'absence de bénéfice clinique après une semaine de traitement avec la dose maximale tolérée de Sandostatine, le traitement ne devrait pas être poursuivi.

##### *Complications après une chirurgie pancréatique*

Dose de 0,1 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours, en injection sous-cutanée, avec administration de la dose initiale le jour de l'intervention au minimum 1 heure avant la laparotomie.

##### *Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes*

25 µg par heure pendant 5 jours, en perfusion intraveineuse (i.v.) continue. Sandostatine peut être dilué dans une solution de NaCl à 0,9%.

Chez les patients cirrhotiques présentant une hémorragie des varices gastro-œsophagiennes, Sandostatine a été bien tolérée avec une administration par perfusion i.v. continue à des doses allant jusqu'à 50 microgrammes/heure pendant 5 jours.

##### *Adénomes thyroïdiques*

Une posologie de 100 microgrammes, trois fois par jour par injection sous cutanée (s.c.), est efficace dans la plupart des cas. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Au minimum cinq jours de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.

~~Adénomes corticotropes au cours du syndrome de Nelson et adénomes gonadotropes fonctionnels~~

~~Posologie initiale : 100 µg, 3 fois par jour par voie sous-cutanée. La posologie sera ensuite adaptée en fonction des résultats observés.~~

~~Rupture de varice oesocardiale chez le cirrhotique en attente du traitement endoscopique~~  
~~25 µg par heure pendant 48 heures en perfusion intraveineuse continue.~~

#### 4.3. Contre-indications

Grossesse et allaitement.

Hypersensibilité connue à l'octréotide ou aux autres composants de la solution.

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

~~Dans le cas du glucagonome, le traitement par l'acétate d'octréotide ne doit pas faire remettre en cause l'instauration d'une chimiothérapie.~~

~~L'octréotide peut altérer la glycorégulation en raison d'une action inhibitrice sur la GH, le glucagon et l'insuline.~~

~~Chez le sujet non diabétique, lors de contrôles systématiques, quelques cas d'élévation passagère de la glycémie ont été signalés, le plus souvent transitoires, n'ayant cependant pas nécessité le recours à l'insulinothérapie.~~

~~Chez le diabétique non insulino dépendant, une surveillance stricte de l'équilibre glycémique doit être instaurée.~~

~~Chez le diabétique insulino dépendant, le traitement par l'acétate d'octréotide peut réduire de 30 à 50 % les besoins en insuline. Les glycémies devront être contrôlées attentivement chez ces patients dès l'instauration du traitement et lors de chaque changement posologique.~~

~~L'acétate d'octréotide ne doit pas être prescrit avant d'avoir éliminé la présence d'une tumeur intestinale obstructive, notamment dans les syndromes carcinoïdes.~~

~~Il est conseillé, lors de traitements prolongés, de pratiquer auparavant, et tous les 6 mois, une échographie de la vésicule biliaire (cf. Effets indésirables).~~

~~L'apparition d'une élévation franche et durable de la stéatorrhée justifie la prescription complémentaire d'extraits pancréatiques.~~

~~En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, les fonctions de ces deux organes doivent être~~

#### Population âgée

Il n'existe aucune preuve de diminution de la tolérance ou de nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés traités avec Sandostatine.

#### Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation de Sandostatine chez l'enfant est limitée.

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie du médicament peut être augmentée, nécessitant une adaptation de la dose d'entretien.

#### Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) d'octréotide injecté en sous-cutanée. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine.

#### 4.3. Contre-indications

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

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

##### Générales

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications sévères (par exemple une altération du champ visuel). Il est donc important de surveiller attentivement tous les patients. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux de l'hormone de croissance (GH) et de la normalisation des taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception adéquat durant un traitement par octréotide (voir rubrique 4.6).

Un suivi de la fonction thyroïdienne doit être réalisé chez les patients traités au long cours par octréotide.

Un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé au cours du traitement par octréotide.

##### Effets cardiovasculaires

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés. Une adaptation posologique de médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

##### Effets sur la vésicule biliaire

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité vésiculaire et un risque accru de formation de boue et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par Sandostatine s.c. est estimée à environ 15 à 30 %. La prévalence dans la population générale est environ de 5 à 20%. Il est cependant recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par Sandostatine puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement. La présence de calculs chez les patients

contrôlées régulièrement, afin d'adapter, si nécessaire, la posologie.

~~En cas de tumeur hypophysaire (acromégalie ou autre adénome) l'utilisation de l'octréotide ne dispense pas de la surveillance du volume tumoral.~~

~~Dans une étude de fertilité chez le rat ont été notées des anomalies testiculaires chez les animaux mâles, ainsi que des anomalies modérées de la fécondité, de la gestation et de la croissance dans la descendance. Les effets sont en rapport avec l'activité physiopharmacologique exagérée du produit. L'attention des patients traités devra donc être attirée sur les anomalies possibles de leur fertilité et sur l'opportunité de pratiquer une contraception pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.~~

~~Enfant : on ne dispose pas d'études chez l'enfant.~~

traités par Sandostatine est généralement asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

#### Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques

Au cours du traitement des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques, de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par Sandostatine peuvent se produire, avec réapparition rapide de symptômes sévères. Si le traitement est arrêté, les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître.

#### Métabolisme du glucose

Sandostatine peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur les sécrétions de GH, glucagon et insuline. La tolérance au glucose post-prandial peut être perturbée, et dans certains cas, une hyperglycémie persistante peut résulter d'une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière relativement plus importante la sécrétion de GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés en début de traitement avec Sandostatine ainsi qu'à chaque modification de posologie. L'administration plus fréquente de doses plus faibles peut réduire les fortes variations de glycémie observées.

L'administration de Sandostatine peut réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type 2 avec des réserves d'insuline partiellement intactes, l'administration de Sandostatine pourrait augmenter la glycémie post-prandiale. Ainsi, il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

#### Varices œsophagiennes

Puisque après des épisodes hémorragiques de varices œsophagiennes, il existe un risque plus élevé d'apparition de diabète insulino-dépendant ou de modification des besoins en insuline chez les patients qui présentaient un diabète pré-existant, une surveillance adaptée de l'équilibre glycémique est indispensable.

#### Réactions locales au site d'injection

Dans une étude de toxicité de 52 semaines conduite chez le rat, principalement réalisée chez des mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection s.c., et ceci uniquement pour la dose la plus élevée (environ 8 fois la dose maximale administrée à l'homme basée sur la surface corporelle). Chez le chien, aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a été observée au site d'injection s.c. lors d'une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines. Chez les patients traités par Sandostatine dont certains depuis 15 ans, il n'a jamais été rapporté de formation tumorale au site d'injection. Toutes les informations disponibles à ce jour indiquent que les résultats observés chez le rat sont spécifiques à cette espèce et n'ont pas de pertinence pour l'utilisation du médicament chez l'homme (voir rubrique 5.3).

#### Nutrition

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires. Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par octréotide chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

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

~~Associations nécessitant des précautions d'emploi :~~

~~Ciclosporine (voie orale) : baisse des concentrations circulantes de ciclosporine (diminution de l'absorption intestinale de ciclosporine). Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement par l'octréotide.~~

~~Insuline : risque d'hypoglycémie : diminution des besoins en insuline par diminution de la sécrétion de glucagon endogène. Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire et adapter la posologie de l'insuline pendant le traitement par l'octréotide.~~

#### 4.6. Grossesse et allaitement

~~Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'étude bien conduites sur deux espèces.~~

~~Toutefois, des anomalies de la fertilité et de la descendance sont retrouvées chez les animaux mâles traités.~~

~~En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament.~~

~~Toutefois, compte tenu :~~

- ~~- de l'activité pharmacologique (antagoniste de l'hormone de croissance),~~
- ~~— des effets sur la fertilité observés en expérimentation animale ;~~

~~la grossesse représente une contre-indication à l'utilisation de ce produit.~~

~~En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.~~

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) pour une dose maximale journalière de 30 ampoules de 1 mL, c'est à dire « sans sodium ».

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

Une adaptation posologique de médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en même temps que Sandostatine (voir rubrique 4.4).

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Sandostatine (voir rubrique 4.4).

Il a été montré que Sandostatine réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimetidine.

L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de cette dernière.

Des données limitées de la littérature, indiquent que les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par le cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme on ne peut exclure que l'octréotide puisse avoir cet effet, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine, terféndine) doivent être utilisés avec prudence.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à une dose comprise entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine LP®, . Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4% des cas de grossesse dont l'issue est connue sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec la prise d'octréotide.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable de ne pas utiliser Sandostatine au cours de la grossesse (voir rubrique 4.4).

##### Allaitement

On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Au cours du traitement par Sandostatine, les patientes ne doivent pas allaiter.

##### Fertilité

On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

~~Localement, lors de l'administration sous-cutanée, possibilité de réactions aux points d'injection (douleur, plus rarement œdème et éruptions cutanées). Elles sont habituellement de courte durée et d'intensité modérée. Ces phénomènes peuvent être réduits en laissant se réchauffer l'ampoule à température ambiante avant l'injection.~~

~~Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, stéatorrhée. Ils sont, le plus souvent, d'intensité modérée et transitoire.~~

~~L'octréotide peut modifier la tolérance glucidique.~~

~~Des cas de lithiase vésiculaire peuvent éventuellement s'observer, en utilisation prolongée pouvant se compliquer, exceptionnellement, de pancréatite aiguë. Par ailleurs, en dehors des lithiases vésiculaires, des cas isolés de pancréatite aiguë ont été rapportés en tout début de traitement et ont rapidement régressé à l'arrêt.~~

~~Rarement, une chute de cheveux a pu être observée sous octréotide.~~

~~Au plan biologique, ont été signalés quelques cas de perturbation passagère de la glycorégulation (hypo ou hyperglycémie) ainsi que, exceptionnellement, des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine, réversibles à l'arrêt du traitement.~~

grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâle et femelle traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel/jour (voir rubrique 5.3).

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

Sandostatine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par Sandostatine.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'octréotide sont des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépato-biliaires, et des troubles nutritionnels et du métabolisme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec l'octréotide étaient : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences, céphalées, cholélithiase, hyperglycémie et constipation. D'autres effets indésirables ont été fréquemment rapportés comme des sensations vertigineuses, des douleurs localisées, des boues biliaires, des dysfonctionnements thyroïdiens (par ex. : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), des selles molles, une intolérance au glucose, des vomissements, une asthénie et une hypoglycémie.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1, ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec l'octréotide :

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1.000$ ) et très rare ( $< 1/10.000$ ), incluant les cas isolés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques**

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences.
Fréquent :	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles.
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées.
Fréquent :	Sensation vertigineuse.

<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par ex : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre).
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très fréquent :	Cholélithiase.
Fréquent :	Cholécystite, boue biliaire, hyperbilirubinémie.
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Hyperglycémie.
Fréquent :	Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie.
Peu fréquent :	Déshydratation.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Réactions au site d'injection.
Fréquent :	Asthénie.
<b>Investigations</b>	
Fréquent :	Elévation du taux des transaminases.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	Prurit, rash, alopecie.
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent :	Dyspnée.
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Bradycardie.
Peu fréquent :	Tachycardie.
<b>Post-commercialisation</b>	
Les effets indésirables listés dans le Tableau 2 ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.	
<b>Tableau 2 Effets indésirables issus de la notification spontanée</b>	
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité.	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Urticaire.	



**Affections hépatobiliaires**

Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique.

**Affections cardiaques**

Arrythmies

**Investigations**

Élévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase.

**Description de certains effets indésirables***Affections gastro-intestinales*

Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales.

En général, la fréquence des événements gastro-intestinaux décroît progressivement au cours du traitement.

Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être atténués en évitant de réaliser l'injection sous-cutanée au moment des repas, c'est-à-dire en injectant le produit entre deux repas ou avant le coucher.

*Réactions au site d'injection*

La douleur, les sensations de piquûre, de picotements ou de brûlure au site d'injection sous cutanée, avec rougeur et gonflement, durent rarement plus de 15 minutes. La gêne locale peut être diminuée en laissant la solution atteindre la température ambiante avant l'injection ou en administrant un plus petit volume à une concentration plus élevée.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.

*Enzymes pancréatiques*

Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées en général, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par Sandostatine s.c., et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Sandostatine s.c..

*Affections cardiaques*

Chez des patients atteints d'acromégalie et de syndromes carcinoïdes, des modifications de l'ECG, telles que : allongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T ont été observés. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a cependant pas été établie car de nombreux patients présentaient des pathologies cardiaques associées (voir rubrique 4.4).

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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



<p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Traitement symptomatique des troubles observés (digestifs, hydroélectrolytiques). Aucun cas menaçant le pronostic vital n'a été jusqu'ici rapporté.</p>	<p>produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p> <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Un nombre limité de cas de surdosages accidentels de Sandostatine chez l'adulte et l'enfant a été rapporté. Pour les adultes, la dose allait de 2 400 à 6 000 microgrammes/jour administrés en perfusion continue (100 - 250 microgrammes/heure) ou sous cutanée (1 500 microgrammes / 3 fois par jour). Les effets indésirables rapportés ont été les suivants : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.</p> <p>Chez l'enfant, la dose allait de 50 à 3 000 microgrammes / jour administrés en perfusion continue (2.1 - 500 microgrammes /heure) ou en sous cutanée (50 – 100 microgrammes). Le seul effet indésirable rapporté a été une hyperglycémie modérée.</p> <p>Aucun effet indésirable inattendu n'a été notifié chez les patients atteints de cancer recevant Sandostatine à des doses de 3 000 – 30 000 microgrammes/jour en plusieurs injections par voie sous cutanée.</p> <p>La prise en charge du surdosage est symptomatique.</p>
<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p><del>L'octréotide est un octapeptide de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine naturelle.</del></p> <p><del>Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la libération d'hormone thyroïdienne (TSH).</del></p> <p><del>Au niveau du tractus digestif, les actions physiologiques de cette hormone sécrétée par les cellules D du pancréas sont principalement inhibitrices :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>— sur les sécrétions endocrines pancréatiques : insuline, glucagon et polypeptide pancréatique,</del></li> <li><del>— sur les sécrétions peptidergiques gastro-intestinales : gastrine, sécrétine, cholécystokinine, entéroglucagon, VIP, motiline ;</del></li> <li><del>— sur les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et sur les sécrétions biliaires ;</del></li> <li><del>— sur la motricité gastro-intestinale et biliaire ;</del></li> <li><del>— sur le flux sanguin splanchnique.</del></li> </ul> <p><del>L'acétate d'octréotide diffère de la somatostatine par :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>— une action beaucoup plus prolongée et plus intense que celle de la somatostatine naturelle, permettant l'administration en 2 ou 3 injections quotidiennes ;</del></li> <li><del>— une plus grande sélectivité vis-à-vis de la sécrétion de GH et de glucagon ;</del></li> <li><del>— l'absence d'effet rebond lors de l'arrêt du traitement.</del></li> </ul>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p><b>Classe pharmacothérapeutique : Somatostatine et analogues, code ATC : H01CB02.</b></p> <p>L'octréotide est un octapeptide de synthèse, dérivant de la somatostatine naturelle, possédant les mêmes effets pharmacologiques et dont la durée d'action est nettement prolongée. Il inhibe l'augmentation pathologique de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que de peptides et de la sérotonine produits par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).</p> <p>Chez l'animal, l'octréotide est, par rapport à la somatostatine, un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.</p> <p>Chez le sujet sain, il a été constaté que Sandostatine inhibait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la libération de la GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;</li> <li>- la libération post-prandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, de même que la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;</li> <li>- la libération d'hormone thyroïdienne (TSH) induite par la TRH.</li> </ul> <p>Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de GH préférentiellement à celle de l'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond de sécrétion hormonale (c-à-d. de GH chez les acromégales).</p> <p>Chez les patients acromégales, Sandostatine diminue les taux plasmatiques de GH et d'IGF-1. Une réduction de GH de 50% ou plus se produit chez près de 90% des patients, et une diminution des taux plasmatiques de GH à des doses inférieures à 5 ng/mL peut être obtenue dans environ la moitié des cas. Chez la plupart des patients, Sandostatine réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie tels que : céphalées,</p>

gonflement de la peau et des tissus mous, hyperhidrose, arthralgie et paresthésie. Chez les patients présentant un adénome hypophysaire volumineux, Sandostatine peut entraîner une diminution de la masse tumorale.

Chez les patients porteurs de tumeurs fonctionnelles du système endocrinien gastro-entéro-pancréatique, Sandostatine, en raison de ses divers effets endocriniens, modifie de nombreux paramètres cliniques. Une amélioration clinique et un bénéfice sur les symptômes sont observés chez des patients qui présentent des symptômes dus à leurs tumeurs persistant malgré des traitements antérieurs, notamment chirurgie, embolisation de l'artère hépatique, et diverses chimiothérapies telles que la streptozocine et le 5-fluorouracile.

Les effets de Sandostatine dans les différents types de tumeurs sont les suivants :

#### Tumeurs carcinoïdes

L'administration de Sandostatine peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des « flush » et de la diarrhée. Dans de nombreux cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole acétique.

#### VIPomes

La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration de Sandostatine permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, l'examen par tomодensitométrie suggère que l'évolution tumorale a été ralentie ou stoppée, ou même une réduction de la masse tumorale, notamment de métastases hépatiques, a pu être observée. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'une réduction du taux plasmatique de VIP, qui peut même se normaliser.

#### Glucagonomes

L'administration de Sandostatine entraîne dans la plupart des cas une amélioration notable de l'érythème migratoire nécrolytique qui caractérise ces tumeurs. Sandostatine a souvent un effet sur le diabète léger, mais cet effet n'est pas prononcé et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. Sandostatine permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids. Bien que l'administration de Sandostatine provoque souvent une baisse immédiate du taux plasmatique de glucagon, elle ne se maintient généralement pas au cours d'une administration prolongée, bien que l'amélioration des symptômes se maintienne.

#### Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Sandostatine peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

### Insulinomes

L'administration de Sandostatine entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante, mais cette baisse peut être de brève durée (2 h env.). Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, Sandostatine peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

### Complications après une chirurgie pancréatique

Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration péri- et post-opératoire de Sandostatine réduit l'incidence des complications post-opératoires typiques (p.ex. fistule pancréatique, abcès et septicémie consécutive, pancréatite aiguë post-opératoire).

### Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes

Chez les patients présentant des hémorragies des varices gastro-œsophagiennes dues à une cirrhose, Sandostatine administré conjointement à un traitement spécifique (par ex. : sclérothérapie) est associé à un meilleur contrôle des saignements et de leurs récurrences précoces, à des besoins réduits en transfusion et à une amélioration de la survie à 5 jours. Bien que le mode d'action précis de Sandostatine ne soit pas complètement élucidé, il est supposé que Sandostatine réduit le débit sanguin splanchnique par inhibition des hormones vaso-actives (p.ex. VIP, glucagon).

### Adénomes hypophysaires thyroïdiques

Les effets du traitement par Sandostatine ont été prospectivement observés chez 21 patients et mis en commun avec des séries de 37 cas publiés. Parmi 42 patients dont les données biochimiques sont évaluables, il y avait 81% des patients (n = 34) avec des résultats satisfaisants (réduction d'au moins 50 % de la TSH et réduction substantielle des hormones thyroïdiennes), tandis que 67 % (n = 28) avait des taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui s'étaient normalisés. Chez ces patients, la réponse a été maintenue pendant toute la durée du traitement (jusqu'à 61 mois, moyenne 15,7 mois).

En ce qui concerne les symptômes cliniques, une nette amélioration a été observée chez 19 patients sur 32 souffrant d'hyperthyroïdie clinique. Une réduction du volume de la tumeur supérieure à 20 % a été observée dans 11 cas (41%) avec une diminution supérieure à 50% dans 4 cas (15%). La réduction la plus précoce a été rapportée après 14 jours de traitement.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

~~Après injection sous-cutanée, l'acétate d'octréotide est rapidement et complètement résorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 100 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité d'octréotide liée aux hématies est négligeable. Le volume de distribution est voisin de 20 l et la clairance totale de 160 ml/min.~~

~~L'excrétion de l'acétate d'octréotide sous forme inchangée est essentiellement biliaire (80 %). Le métabolisme s'effectue au niveau du tractus gastro-intestinal pour conduire à des enchaînements peptidiques de plus faible poids moléculaire.~~

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après injection sous-cutanée, l'octréotide est rapidement et complètement absorbé. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints dans les 30 minutes.

### Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,27 L/kg et la clairance corporelle totale est de 160 mL/min. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité de Sandostatine liée aux hématies est négligeable.

### Élimination

La demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée est de 100 minutes. Après

<p><b>5.3. Données de sécurité préclinique</b></p> <p><u>Toxicité du principe actif</u></p> <p><del><b>Toxicité aiguë</b> : la toxicité aiguë de l'acétate d'octréotide a été étudiée chez plusieurs espèces animales par diverses voies d'administration. DL50 chez la souris : I.V. 72 mg/kg, S.C. 470 mg/kg ; DL50 chez le rat : I.V. 18 mg/kg. Par ailleurs l'acétate d'octréotide a été bien toléré par le chien recevant jusqu'à 1 mg/kg en bolus I.V..</del></p> <p><del><b>Toxicité chronique/cancérogénicité</b> : des fibrosarcomes localisés au point d'injection (S.C.) ont été observés, après 52 semaines, chez les rats mâles traités et, à un moindre degré, chez les animaux contrôlés. Ce phénomène, spécifique à l'espèce rat, a été attribué à l'irritation provoquée par les administrations répétées du solvant à caractère acide.</del></p> <p><del>L'étude de cancérogénèse de 116 semaines chez le rat par voie S.C., a révélé également des carcinomes utérins (dont l'incidence n'a atteint la significativité statistique qu'à la plus forte dose testée de 1,25 mg/kg/j) qui ont été attribués à un déséquilibre hormonal spécifique à l'espèce rat et non extrapolable à l'homme.</del></p> <p><del><b>Mutagénicité/fonction de reproduction</b> : l'acétate d'octréotide ne présente pas de potentiel mutagène, pas plus qu'embryotoxique ou tératogène.</del></p>	<p>administration intraveineuse, l'élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 90 minutes. La majeure partie du peptide administré est éliminée dans les selles ; approximativement 32 % du produit sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.</p> <p><b>Populations particulières</b></p> <p>L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) à l'octréotide administré par voie sous-cutanée.</p> <p>L'élimination peut être diminuée chez les patients atteints de cirrhose hépatique, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique.</p> <p><b>5.3. Données de sécurité préclinique</b></p> <p>Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryo/foetotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).</p> <p>Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée pour les descendants mâles de la génération F1, mais aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus ont été temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.</p> <p><b>Cancérogénicité / toxicité chronique</b></p> <p>Chez les rats recevant de l'acétate d'octréotide, à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, des fibrosarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutané après 52, 104 et 113/116 semaines, principalement chez les mâles. Des tumeurs locales sont également apparues chez les rats témoins, mais le développement de ces tumeurs a été attribué à une fibroplasie anormale produits par des effets irritants soutenus aux sites d'injection, majorées par le véhicule acide lactique/mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semble être particulière aux rats. Aucune lésion néoplasique n'a été observée chez les souris recevant des injections sous-cutanées quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, ou chez les chiens traités quotidiennement par des doses sous-cutanées de ce médicament pendant 52 semaines.</p>
<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>Sans objet.</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>Pas d'exigences particulières</p> <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>

## SANDOSTATINE LP

Ancien libellé du RCP (01.09.10)	Nouveau libellé du RCP (28.08.15)
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p><b>SANDOSTATINE LP. 10 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée</b></p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Octréotide.....14,73 mg  Sous forme d'acétate d'octréotide.....16,50 mg  pour un flacon</p> <p>— La quantité d'octréotide effectivement injectée au patient est de 10 mg.</p> <p>Excipient : carmellose sodique</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p><b>SANDOSTATINE LP. 10 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée</b></p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Octréotide 14,73 mg  Sous forme d'acétate d'octréotide 16,50 mg  pour un flacon</p> <p>La quantité d'octréotide effectivement injectée au patient est de 10 mg.</p> <p>Excipient à effet notoire : carmellose sodique</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p><u>Traitement de l'acromégalie, chez :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— les patients déjà convenablement contrôlés par la Sandostatine ;</li> <li>— les patients chez qui la chirurgie, la radiothérapie ou le traitement par agonistes dopaminergiques sont inadaptés ou inefficaces, ou pendant la période transitoire précédant la réponse à la radiothérapie.</li> </ul> <p><u>Traitement des symptômes cliniques au cours des tumeurs endocrines digestives suivantes qui sont convenablement stabilisés par la Sandostatine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— tumeurs carcinoïdes ;</li> <li>— vipomes ;</li> <li>— glucagonomes.</li> </ul> <p><u>Traitement des adénomes thyroïdiques primitifs des patients déjà convenablement contrôlés par la Sandostatine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</li> <li>- chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ou radiothérapique ;</li> <li>- chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.</li> </ul> <p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>La Sandostatine LP® doit être exclusivement administrée par injection intramusculaire profonde (muscles fessiers). En cas d'administration répétée, l'injection doit être effectuée alternativement dans le muscle fessier droit et gauche.</p> <p><b>Acromégalie</b></p> <p>Le traitement par la Sandostatine LP® à la posologie de 20 mg doit débuter dès le lendemain de l'interruption du traitement par la Sandostatine par voie sous-cutanée. Ce traitement doit être administré toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Il est conseillé de commencer le traitement par une courte période d'administration de Sandostatine par voie sous-cutanée afin de tester la tolérance et la réponse thérapeutique à l'octréotide.</p>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>Traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie. (voir rubrique 4.2).</p> <p>Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).</p> <p>Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.</p> <p>Traitement des adénomes thyroïdiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;</li> <li>- chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;</li> <li>- chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.</li> </ul> <p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>Posologie</b></p> <p><b>Acromégalie</b></p> <p>Il est recommandé de débuter le traitement par Sandostatine LP® à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (s.c.), le traitement avec Sandostatine LP® peut être initié le lendemain de la dernière administration de Sandostatine s.c. L'ajustement de la dose sera basée sur les taux sériques de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1 /Somatomédine C, ainsi que sur les symptômes cliniques.</p>

L'ajustement ultérieur de la dose est fonction des taux sériques de l'hormone de croissance (GH) et de la somatomédine C (IGF-1), ainsi que de l'évolution clinique :

- si après 3 mois, les symptômes cliniques et les taux hormonaux (cf. ci-dessus) ne sont pas complètement contrôlés (notamment si  $\text{GH} > 2,5 \mu\text{g/L}$ ), la dose de Sandostatine LP® peut être portée à 30 mg ;
- si les taux de GH se maintiennent, de façon durable, au-dessous de  $1 \mu\text{g/L}$ , le taux d'IGF-1 étant normalisé et les principaux signes cliniques de l'acromégalie contrôlés, il est possible de passer à la dose de 10 mg de Sandostatine LP®.

Toutefois, il faut alors assurer un contrôle strict des valeurs de GH et d'IGF-1 et de l'évolution clinique.

Chez les patients traités par chirurgie, radiothérapie ou agoniste dopaminergique avec un résultat insuffisant ou chez les patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés, ou encore pendant la période de latence précédant la réponse à la radiothérapie, il est conseillé de commencer le traitement par une courte période d'administration de Sandostatine par voie sous-cutanée, afin de tester la tolérance et la réponse thérapeutique à l'octréotide.

#### **Tumeurs endocrines digestives**

Chez les patients dont les symptômes cliniques sont correctement stabilisés par la Sandostatine par voie sous-cutanée, il est conseillé de débiter le traitement par l'administration de 20 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines.

L'administration sous-cutanée de Sandostatine doit être poursuivie à la même posologie efficace que précédemment pendant les 2 semaines qui suivent la première injection de Sandostatine LP®.

Chez les patients non antérieurement traités par la Sandostatine par voie sous-cutanée, il est recommandé de débiter par l'administration de Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose de 100  $\mu\text{g}$  trois fois par jour pendant une courte période (environ 2 semaines) afin d'évaluer la réponse et la tolérance systémique du patient à l'octréotide avant d'instaurer le traitement par la Sandostatine LP® comme décrit ci-dessus.

Chez les patients dont les symptômes et les marqueurs biologiques sont parfaitement normalisés après 3 mois de traitement, la posologie peut être réduite à 10 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines.

Chez les patients dont les symptômes ne sont que partiellement stabilisés après 3 mois de traitement, la posologie peut être augmentée à 30 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines.

Durant les périodes où les symptômes liés aux tumeurs endocrines digestives s'intensifient, malgré l'administration de Sandostatine LP®, il est recommandé d'administrer simultanément de la Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine LP®. Un tel cas peut survenir, essentiellement au cours des 2 premiers mois de traitement alors que les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide n'ont pas encore été atteintes.

Si après 3 mois de traitement, les symptômes cliniques et les taux hormonaux (GH ; IGF-1) ne sont pas complètement contrôlés (concentration de GH toujours  $> 2,5 \mu\text{g/L}$ ), la dose de Sandostatine LP® peut être augmentée à 30 mg administrée toutes les 4 semaines. Si trois mois plus tard, les concentrations de GH et d'IGF-1 sont insuffisamment contrôlées par l'administration de 30 mg de Sandostatine LP®, la dose pourra être augmentée à 40 mg toutes les 4 semaines.

Chez les patients dont le taux de GH se maintient, toujours, au-dessous de 1 microgramme/L, dont le taux d'IGF-1 est normalisé et chez qui les principaux signes/symptômes réversibles de l'acromégalie ont disparu après 3 mois de traitement à la dose de 20 mg, il est possible de réduire la dose à 10 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine LP®, une surveillance stricte des valeurs sériques de GH et d'IGF-1 et de l'évolution clinique est recommandée.

Pour les patients qui sont traités par une dose stable de Sandostatine LP®, un dosage des taux de GH et d'IGF-1 doit être réalisé tous les 6 mois.

#### **Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques**

*Traitement des patients présentant des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles*

Il est recommandé de débiter le traitement par Sandostatine LP® à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (s.c.), l'administration de Sandostatine (s.c.) doit être poursuivie, pendant les 2 semaines qui suivent la première injection de Sandostatine LP® à la même posologie efficace que précédemment.

Chez les patients dont les symptômes et les marqueurs biologiques sont bien contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être réduite à 10 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines.

Chez les patients dont les symptômes ne sont que partiellement contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être augmentée à 30 mg de Sandostatine LP® toutes les 4 semaines.

Durant les périodes où les symptômes liés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques pourraient se majorer pendant le traitement par Sandostatine LP®, il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine LP®. Cela peut se produire principalement au cours des 2 premiers mois de traitement car les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide n'ont pas encore été atteintes.

*Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.*

La dose recommandée de Sandostatine LP® est de 30 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par Sandostatine LP® dans le but de contrôler la tumeur doit être poursuivi en l'absence de progression tumorale.

#### **Adénomes thyroïdiques**

Le traitement par Sandostatine LP® doit débiter à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois avant d'envisager une adaptation posologique. La dose sera adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes.



#### **Adénomes thyroïdiques primitifs**

Le traitement par Sandostatine LP® doit débuter à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Il est conseillé de commencer le traitement par une courte période d'administration de Sandostatine par voie sous-cutanée afin de tester la tolérance et la réponse thérapeutique à l'octréotide.

La dose sera adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale fonctionnelle ou une insuffisance hépatique : compte tenu des données pharmacocinétiques obtenues, il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster le traitement par Sandostatine LP®.

**Patients âgés :** la modification des doses n'apparaît pas nécessaire.

**Enfants :** en l'absence de données dans cette catégorie d'âge, l'administration de Sandostatine LP® ne peut être recommandée.

#### **4.3. Contre-indications**

— Grossesse et allaitement.

- Hypersensibilité connue à l'octréotide ou aux autres composants de la suspension.

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

L'instauration du traitement doit être réalisée sous la responsabilité de médecins spécialistes qualifiés.

En raison du risque d'expansion locale des tumeurs hypophysaires et leur risque de complications sévères (notamment au niveau du champ visuel), un suivi attentif des patients est indispensable, avec, si nécessaire, recours à d'autres modalités thérapeutiques.

Le développement de lithiases biliaires a été rapporté sous traitement au long cours par Sandostatine. Bien que des durées de traitement atteignant 9 mois avec Sandostatine LP® chez des patients acromégales n'aient pas montré de fréquence accrue des lithiases par rapport à la Sandostatine, il est recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire dans les 6 premiers mois après le début du traitement puis une fois par an. Les calculs biliaires pouvant se former sont généralement asymptomatiques ; une lithiase biliaire symptomatique exigerait un traitement médicamenteux à base d'acides biliaires ou une intervention chirurgicale.

L'octréotide peut altérer la glycorégulation en raison d'une action inhibitrice sur la GH, le glucagon et l'insuline. Ainsi, la glycémie doit donc être attentivement contrôlée.

#### **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) de l'octréotide injecté par voie sous-cutanée. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine LP®.

#### **Insuffisance hépatique**

Lors d'une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, il a été montré que la capacité d'élimination pouvait être réduite chez les patients atteints de cirrhose, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique. Dans certains cas, un ajustement de la dose pourrait être nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

#### **Population âgée**

Dans une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée, aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez ces patients.

#### **Population pédiatrique**

Les données relatives à l'utilisation de Sandostatine LP® chez l'enfant sont limitées.

#### **Mode d'administration**

Sandostatine LP® doit être exclusivement administrée par injection intramusculaire profonde. En cas d'administrations intramusculaires répétées, les injections doivent être effectuées alternativement dans le muscle fessier droit et gauche (voir rubrique 6.6).

#### **4.3. Contre-indications**

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

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

##### **Générales**

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications sévères (par exemple une altération du champ visuel). Il est donc important de surveiller attentivement tous les patients. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux de l'hormone de croissance (GH) et de la normalisation des taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception adéquat durant un traitement par octréotide (voir rubrique 4.6).

Un suivi de la fonction thyroïdienne doit être réalisé chez les patients traités au long cours par octréotide.

Un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé au cours du traitement par octréotide.

##### **Effets cardiovasculaires**

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés. Une adaptation posologique de médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur

Le traitement peut réduire les besoins en insuline. Chez de nombreux patients acromégales, une réduction de l'hyperglycémie et une diminution des besoins en insuline et antidiabétiques oraux ont pu être observées. Chez le patient non diabétique, la Sandostatine LP® peut réduire la tolérance post-prandiale aux glucides.

En raison du risque d'hypoglycémie une surveillance en cours de traitement des patients présentant un insulinome est nécessaire.

En raison des données animales, l'attention des patients traités devra être attirée sur les anomalies possibles de leur fertilité et sur l'opportunité de pratiquer une contraception pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement (cf. rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) par dose maximale journalière, c'est à dire « sans sodium ». Cette dose maximale est de 30 mg d'octréotide, substance active de ce médicament.

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

##### Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ Cyclosporine (voie orale)

l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

##### Effets sur la vésicule biliaire

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité vésiculaire et un risque accru de formation de boue biliaire et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par Sandostatine s.c. est estimée à environ 15 à 30%. La prévalence dans la population générale (entre 40 et 60 ans) est environ de 5 à 20%. Un traitement par Sandostatine LP®. au long cours, comparé à la forme s.c., n'augmente pas l'incidence des lithiases vésiculaires chez des patients acromégales ou atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Il est cependant recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par Sandostatine LP®, puis tous les 6 mois environ pendant le traitement. Les calculs sont généralement asymptomatiques ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

##### Métabolisme du glucose

Sandostatine LP®. peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur les sécrétions de GH, glucagon et insuline. La tolérance au glucose en post-prandial peut être perturbée. Comme cela a été rapporté avec Sandostatine s.c., dans certains cas, une hyperglycémie persistante peut résulter d'une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Sandostatine LP®. peut interférer avec le métabolisme du glucose et réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type 2 avec des réserves en insuline partiellement intactes, l'administration de Sandostatine s.c. pourrait augmenter la glycémie post-prandiale. Ainsi, il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière plus importante la sécrétion de la GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

##### Nutrition

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par Sandostatine LP®. chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) par dose maximale journalière, c'est-à-dire sans « sodium ». Cette dose maximale est de 30 mg d'octréotide, substance active de ce médicament.

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

Une adaptation posologique de médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en même temps que Sandostatine LP®. (voir rubrique 4.4).



~~Baisse des concentrations circulantes de ciclosporine (diminution de l'absorption intestinale de ciclosporine). Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement par l'octréotide.~~

#### **+ Insuline**

~~Risque d'hypoglycémie : diminution des besoins en insuline par diminution de la sécrétion de glucagon endogène.~~

~~Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie de l'insuline pendant le traitement par l'octréotide.~~

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

~~Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.~~

~~En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament. Toutefois, compte tenu de l'activité pharmacologique (antagonisme de l'hormone de croissance), ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.~~

~~D'autre part, des effets sur la fertilité ont été retrouvés chez les animaux mâles adultes traités (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).~~

~~En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.~~

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

Sans objet.

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Sandostatine LP®. (voir rubrique 4.4).

Il a été montré que l'octréotide réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimétidine.

L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de cette dernière.

Des données limitées de la littérature, indiquent que les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par le cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme on ne peut exclure que l'octréotide puisse avoir cet effet, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine, terféridine) doivent être utilisés avec prudence.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à des doses comprises entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine LP®. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4% des cas de grossesse dont l'issue est connue sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec la prise d'octréotide.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable de ne pas utiliser Sandostatine LP®, au cours de la grossesse (voir rubrique 4.4).

##### **Allaitement**

On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Au cours du traitement par Sandostatine LP®, les patientes ne doivent pas allaiter.

##### **Fertilité**

On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâle et femelle traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel/jour (voir rubrique 5.3).

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

Sandostatine LP® n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils

#### 4.8. Effets indésirables

Localement, possibilité de réactions aux points d'injection (douleur, plus rarement œdème et éruptions cutanées). Elles sont habituellement de courte durée et d'intensité modérée. Ces phénomènes peuvent être réduits en laissant se réchauffer l'ampoule à température ambiante avant l'injection.

Troubles digestifs : anorexie, nausées ou vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, stéatorrhée. Ils sont, le plus souvent, d'intensité modérée et transitoires.

L'octréotide peut modifier la tolérance glucidique.

Des cas de lithiase vésiculaire peuvent éventuellement s'observer, en utilisation prolongée pouvant se compliquer, exceptionnellement, de pancréatite aiguë. Par ailleurs, en dehors des lithiases vésiculaires, des cas isolés de pancréatite aiguë ont été rapportés en tout début de traitement et ont rapidement régressé à l'arrêt.

Rarement, une chute de cheveux a pu être observée sous octréotide.

Au plan biologique, ont été signalés quelques cas de perturbation passagère de la glycorégulation (hypo ou hyperglycémie) ainsi que, exceptionnellement, des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine, réversibles à l'arrêt du traitement.

conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par Sandostatine LP®.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'octréotide sont des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépatobiliaires, et des troubles nutritionnels et du métabolisme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec l'octréotide étaient : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences, céphalées, cholélithiase, hyperglycémie et constipation. D'autres effets indésirables ont été fréquemment rapportés comme des sensations vertigineuses, des douleurs localisées, des boues biliaires, des dysfonctionnements thyroïdiens (par ex. : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), des selles molles, une intolérance au glucose, des vomissements, une asthénie et une hypoglycémie.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1, ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec l'octréotide.

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1.000$ ) et très rare ( $< 1/10.000$ ), incluant les cas isolés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques**

<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences.
Fréquent :	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalées.
Fréquent :	Sensation vertigineuse.
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par ex : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très fréquent :	Cholélithiase.
Fréquent :	Cholécystite, boue biliaire, hyperbilirubinémie.
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Hyperglycémie.

Fréquent :	Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie.
Peu fréquent :	Déshydratation.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Réactions au site d'injection.
Fréquent :	Asthénie.
<b>Investigations</b>	
Fréquent :	Elévation du taux des transaminases.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	Prurit, rash, alopecie.
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent :	Dyspnée.
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Bradycardie.
Peu fréquent :	Tachycardie.
<b>Post-commercialisation</b>	
Les effets indésirables listés dans le Tableau 2 ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.	
<b>Tableau 2 Effets indésirables issus de la notification spontanée</b>	
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité.	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Urticaire.	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique.	
<b>Affections cardiaques</b>	
Arythmies	
<b>Investigations</b>	
Elévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase.	
<b>Description de certains effets indésirables</b>	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales.	
En général, la fréquence des événements gastro-intestinaux décroît progressivement au cours du traitement.	

<p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Aucun cas de surdosage par Sandostatine LP®. n'est connu à ce jour et aucune réaction grave n'a été observée à la suite d'un surdosage aigu par l'octréotide.</p>	<p><b>Réactions au site d'injection</b> Des réactions au site d'injection, notamment douleur, brûlure, rougeur, hématome, hémorragie, prurit ou œdème, ont été fréquemment rapportées chez les patients recevant un traitement par Sandostatine LP®. Cependant, ces événements n'ont pas nécessité d'intervention médicale dans la majorité des cas.</p> <p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.</p> <p><b>Enzymes pancréatiques</b> Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par Sandostatine s.c. et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Sandostatine s.c.</p> <p><b>Affections cardiaques</b> Chez des patients atteints d'acromégalie et de syndromes carcinoïdes, des modifications de l'ECG, telles que : allongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T ont été observés. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a cependant pas été établie car de nombreux patients présentaient des pathologies cardiaques associées (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p> <p><b>4.9. Surdosage</b> Un nombre limité de surdosages accidentels avec Sandostatine LP®. a été rapporté. La dose allait de 100 mg à 163 mg/mois de Sandostatine LP®. Le seul effet indésirable rapporté a été des bouffées de chaleur. Des cas de patients atteints de cancer recevant des doses de Sandostatine LP®. allant jusqu'à 60 mg/mois et jusqu'à 90 mg toutes les 2 semaines ont été rapportés. Ces doses ont été en général bien tolérées. Cependant les effets indésirables suivants ont été rapportés : mictions plus fréquentes, fatigue, dépression, anxiété et altération de la concentration. La prise en charge du surdosage est symptomatique.</p>
<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : hormone hypothalamique. Code ATC : H01CB02.</p>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Somatostatine et analogues, code ATC : H01CB02.</p>

~~L'octréotide est un octapeptide de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine naturelle.~~  
~~Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la libération d'hormone thyroïdienne (TSH) stimulée par la TRH.~~

~~Au niveau du tractus digestif, les actions physiologiques de cette hormone sécrétée par les cellules D du pancréas sont principalement inhibitrices :~~

- ~~— sur les sécrétions endocrines pancréatiques : insuline, glucagon et polypeptide pancréatique ;~~
- ~~— sur les sécrétions peptidergiques gastro-intestinales : gastrine, sécrétine, cholécystokinine, entéroglucagon, VIP, motiline ;~~
- ~~— sur les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et sur les sécrétions biliaires ;~~
- ~~— sur la motricité gastro-intestinale et biliaire ;~~
- ~~— sur le flux sanguin splanchnique.~~

~~L'acétate d'octréotide diffère de la somatostatine par :~~

- ~~— une action beaucoup plus prolongée et plus intense que celle de la somatostatine naturelle ;~~
- ~~— une plus grande sélectivité vis-à-vis de la sécrétion de GH et de glucagon ;~~
- ~~— l'absence d'effet rebond après administration, notamment au niveau de la GH chez l'acromégale.~~

~~Chez le patient **acromégale**, la Sandostatine LP®, permettant l'administration espacée, à intervalles de 4 semaines, permet d'obtenir des concentrations sériques importantes d'octréotide, assurant une baisse significative de la GH et, normalement, chez la majorité des patients, des concentrations sériques d'IGF-1.~~

~~Chez la plupart des patients acromégales SANDOSTATINE LP réduit significativement les symptômes cliniques suivants : céphalées, transpiration, paresthésie, fatigue, douleur articulaire et syndrome du canal carpien.~~

~~Chez les patients acromégales non traités antérieurement ayant un adénome hypophysaire somatotrope, un traitement par SANDOSTATINE LP permet une réduction du volume tumoral supérieure à 20 % à 24 semaines de traitement chez une proportion significative de patients (44 % dans une étude non comparative et 55 % dans une étude comparative).~~

~~Il n'a pas été observé de phénomènes de tachyphylaxie chez les patients acromégales, après plusieurs mois d'administration.~~

~~Chez la plupart des patients porteurs de tumeur endocrine digestive, le traitement par Sandostatine LP® assure une normalisation permanente des symptômes liés à l'affection sous-jacente. Les effets de l'octréotide sur différents types de tumeurs digestives sont les suivants :~~

L'octréotide est un octapeptidique de synthèse, dérivant de la somatostatine naturelle, possédant les mêmes effets pharmacologiques et dont la durée d'action est nettement prolongée. Il inhibe l'augmentation pathologique de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que de peptides et de la sérotonine produits par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Chez l'animal, l'octréotide est, par rapport à la somatostatine, un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.

Chez le sujet sain, il a été constaté que l'octréotide, comme la somatostatine inhibait :

- la libération de la GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la libération post-prandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, de même que la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyroïdienne (TSH) induite par la TRH.

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de GH préférentiellement à celle de l'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond de sécrétion hormonale (c-à-d. de GH chez les acromégales).

Chez les patients acromégales, Sandostatine LP®, une forme galénique de l'octréotide permettant l'administration répétée toutes les 4 semaines, permet d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques et stables d'octréotide entraînant une baisse constante de la GH et une normalisation des concentrations sériques d'IGF-1, chez la majorité des patients.

Chez la plupart des patients, Sandostatine LP® réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie tels que : céphalées, transpiration, paresthésie, fatigue, douleur ostéo-articulaire et syndrome du canal carpien. Chez les patients acromégales non traités auparavant ayant un adénome hypophysaire somatotrope, Sandostatine LP® permet une réduction du volume tumoral supérieure à 20% pour une proportion significative de patients (50%).

Chez certains patients présentant un adénome hypophysaire somatotrope, Sandostatine LP® peut entraîner une diminution du volume tumoral (avant l'intervention chirurgicale). Toutefois, l'intervention chirurgicale ne doit pas être retardée.

Chez les patients atteints de tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, Sandostatine LP® assure un contrôle continu des symptômes liés à l'affection sous-jacente.

Les effets de l'octréotide dans les différents types de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques sont les suivants :

#### Tumeurs carcinoïdes

L'administration d'octréotide peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des « flushs » et de la diarrhée. Dans de nombreux cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole acétique.

#### VIPomes

La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration d'octréotide permet un

### Tumeurs carcinoïdes

L'administration d'octréotide peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des bouffées vasomotrices et de la diarrhée. Dans nombre de cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'élimination urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique.

### Vipomes

Ces tumeurs ont pour caractéristiques biologiques une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration d'octréotide permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, les contrôles tomодensitométriques suggèrent un ralentissement ou un arrêt de l'expansion tumorale, voire une régression de la tumeur, notamment des métastases hépatiques. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'un abaissement des taux sériques de VIP qui peuvent même revenir dans les limites de la normale.

### Glucagonomes

L'administration d'octréotide entraîne, dans la plupart des cas, une amélioration significative de l'exanthème migratoire nécrolytique qui est caractéristique de l'affection. L'octréotide n'a qu'un effet peu marqué sur le diabète léger fréquemment associé et, en règle générale, ne réduit pas les besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux. Chez les patients porteurs de glucagonomes, l'octréotide améliore la diarrhée, permettant ainsi un gain pondéral. L'administration d'octréotide induit fréquemment une réduction immédiate des taux plasmatiques de glucagon, mais cet abaissement ne persiste généralement pas lors d'une administration prolongée, bien que l'amélioration de la symptomatologie se poursuive.

soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, l'examen par tomодensitométrie suggère que l'évolution tumorale a été ralentie ou stoppée, ou même une réduction de la masse tumorale, notamment de métastases hépatiques, a pu être observée. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'une réduction du taux plasmatique de VIP, qui peut même se normaliser.

### Glucagonomes

L'administration d'octréotide entraîne dans la plupart des cas une amélioration notable de l'érythème migratoire nécrolytique qui caractérise ces tumeurs. L'octréotide a souvent un effet sur le diabète léger, mais cet effet n'est pas prononcé et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. L'octréotide permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids. Bien que l'administration d'octréotide provoque souvent une baisse immédiate du taux plasmatique de glucagon, elle ne se maintient généralement pas au cours d'une administration prolongée, bien que l'amélioration des symptômes se maintienne.

### Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Sandostatine LP® peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

### Insulinomes

L'administration d'octréotide entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante. Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, l'octréotide peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les autres localisations possibles de la tumeur primitive ont été exclues.

Une étude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo (PROMID) a démontré que Sandostatine LP® inhibe la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen.

85 patients ont été randomisés entre une administration de Sandostatine LP® 30 mg toutes les 4 semaines (n = 42) ou de placebo (n = 43) pendant 18 mois ou jusqu'à progression de la tumeur ou décès.

Les principaux critères d'inclusion étaient : naïf de traitement médical, confirmation histologique, tumeur localisée inopérable ou métastatique bien différenciée, tumeurs/carcinomes neuroendocrines fonctionnels ou non, primitifs de l'intestin moyen ou d'origine inconnue présumées provenir de l'intestin moyen après exclusion

d'une origine pancréatique, thoracique ou autre.

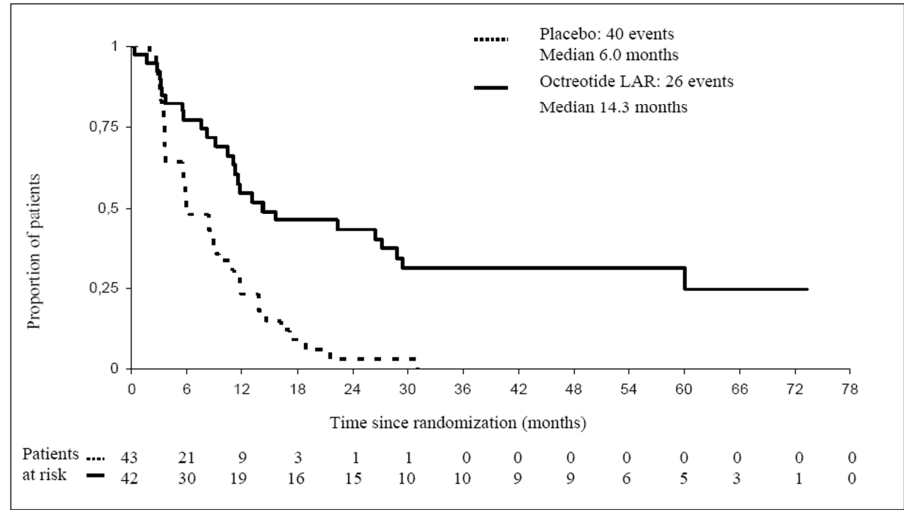
Le critère principal d'évaluation était le temps jusqu'à progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur (TTP : Time To Progression).

Dans la population en intention de traiter (ITT) (tous les patients randomisés), 26 et 41 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes SandostatineLP® et placebo, respectivement (HR = 0,32 ; 95% IC, 0,19 à 0,55 ; p = 0,000015).

Dans la population en intention de traiter « conservatrice » (cITT), dans laquelle, 3 patients ont été censurés à la date de la randomisation, 26 et 40 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine LP® et placebo, respectivement (HR = 0,34 ; 95% IC, 0,20 à 0,59 ; p = 0,000072 ; Fig 1). Le temps médian jusqu'à progression de la tumeur était de 14,3 mois (95% IC, 11,0 à 28,8 mois) dans le groupe Sandostatine LP® et 6,0 mois (95% IC, 3,7 à 9,4 mois) dans le groupe placebo.

Dans la population per protocole (PP), dans laquelle des patients additionnels ont été censurés à la fin du traitement, 19 et 38 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine LP® et placebo, respectivement (HR = 0,24 ; 95% IC, 0,13 à 0,45 ; p = 0,0000036).

**Figure 1 : Estimations de Kaplan-Meier du TTP, comparant Sandostatine LP® à un placebo (population ITT conservatrice)**



Logrank test stratified by functional activity: P=0.000072, HR= 0.34 [95%-CI: 0.20–0.59]

**Tableau 1 : Temps jusqu'à progression (TTP) résultats selon la population analysée**

	Événements TTP	TTP médian en mois [IC à 95%]	HR [IC à 95%] Valeur p*



	Sandostatine LP®	Placebo	Sandostatine LP®	Placebo	
ITT	26	41	NM	NM	0,32 [IC à 95% : 0,19 à 0,55] ; p = 0,000015).
ITTc	26	40	14,3 [IC à 95% : 11,0 à 28,8]	6,0 [IC à 95% : 3,7 à 9,4]	0,34 [IC à 95% : 0,20 à 0,59] ; p = 0,000072).
PP	19	38	NM	NM	0,24 [IC à 95% : 0,13 à 0,45] ; p = 0,0000036).

NM = non mentionné ; HR : hazard ration ; TTP = délai jusqu'à progression de la tumeur ; ITT = intention de traiter ; ITTc = ITT conservatrice ; PP = per protocole  
\*Test du logrank stratifié par activité fonctionnelle

L'efficacité du traitement est similaire chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines fonctionnelles (HR = 0,23 ; 95% IC, 0,09 à 0,57) ou non fonctionnelles (HR = 0,25 ; 95% IC, 0,10 à 0,59).

Après 6 mois de traitement, une stabilisation de la maladie est observée chez 66% des patients du groupe Sandostatine LP®. contre 37% dans le groupe placebo.

Du fait du bénéfice clinique significatif de Sandostatine LP®, au moment de l'analyse intermédiaire planifiée, le recrutement dans l'étude a été arrêté.

La tolérance de Sandostatine LP®. dans cette étude était en accord avec son profil de tolérance connu.

#### Adénomes hypophysaires thyroïdiques

Il a été montré qu'une injection intramusculaire de Sandostatine LP®. toutes les 4 semaines permet de réguler les taux d'hormones thyroïdiennes élevés, de normaliser le taux de TSH et d'améliorer les signes et symptômes cliniques d'hyperthyroïdie chez les patients présentant des adénomes thyroïdiques. Un effet statistiquement significatif par rapport aux données initiales a été atteint après 28 jours du traitement par Sandostatine LP®. et les bénéfices du traitement ont perduré jusqu'à 6 mois.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection intramusculaire unique de Sandostatine LP®, la concentration sérique en octréotide atteint un pic initial transitoire dans l'heure qui suit l'administration, suivie par une diminution progressive jusqu'à parvenir dans les 24 h à un taux bas, non détectable d'octréotide. Après ce pic initial le premier jour, la concentration en octréotide se maintient à des taux infra-thérapeutiques chez la majorité des patients pendant les 7 jours suivants. Par la suite, la concentration d'octréotide s'élève à nouveau, atteint un plateau vers le 14e jour et se maintient relativement constante au cours des 3 à 4 semaines suivantes. Le niveau du pic au jour 1 est plus bas que les niveaux atteints lors de la phase de plateau et pas plus de 0,5% de la quantité totale de médicament n'est libéré au cours du jour 1. Aux environs du 42e jour, la concentration d'octréotide diminue lentement, parallèlement à la dégradation finale de la matrice de polymère de cette forme galénique.

Chez les acromégales, les concentrations plateau d'équilibre après des doses uniques

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection unique intramusculaire de Sandostatine LP®, la concentration sérique en octréotide atteint un pic dans l'heure qui suit l'administration, la surface sous ce pic n'étant pas supérieure à 0,5 % de l'aire sous la courbe (AUC) totale. La concentration diminue ensuite, avec une demi-vie de 2 à 3 heures, pour atteindre un niveau réduit d'octréotide, qui se maintient les 7 jours suivants.

Au 7<sup>e</sup> jour en moyenne après l'injection, la concentration en octréotide s'élève à nouveau et atteint un plateau.

Du 14<sup>e</sup> au 42<sup>e</sup> jour, cette concentration demeure pratiquement stable mais est dose-dépendante, d'environ 350 ng/l, 750 ng/l et 1 300 ng/l, pour des doses respectives de 10 mg, 20 mg et 30 mg. Après le 42<sup>e</sup> jour, la concentration en octréotide diminue lentement. La concentration sérique en octréotide à l'état d'équilibre, atteinte après 3 injections à



intervalles de 4 semaines, est supérieure (facteur de 1,6), par comparaison avec le plateau noté après la première injection. L'octréotide ne s'accumule pas dans l'organisme, comme le montre un suivi, jusqu'à 7 mois, d'injections de Sandostatine LP®. Les caractéristiques de la libération du produit demeurent identiques durant cette période.

La biodisponibilité relative de la forme LP® versus la forme sous-cutanée est en moyenne de 50 % chez le patient pour les fortes doses (30 mg).

Sur la base de données obtenues avec la Sandostatine par voie sous-cutanée, le volume de distribution de l'octréotide est voisin de 20 l et la clairance totale de 160 ml/min. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité d'octréotide liée aux hématies est négligeable.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

#### Toxicité du principe actif

##### Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de l'acétate d'octréotide a été étudiée chez plusieurs espèces animales par diverses voies d'administration. DL50 chez la souris : I.V. 72 mg/kg, s.c. 470 mg/kg ; DL50 chez le rat : I.V. 18 mg/kg. Par ailleurs l'acétate d'octréotide a été bien toléré par le chien recevant jusqu'à 1 mg/kg en bolus I.V.

##### Toxicité chronique/cancérogénicité :

Des fibrosarcomes localisés au point d'injection (sous-cutanée) ont été observés, après 52 semaines, chez les rats mâles traités et, à un moindre degré, chez les animaux contrôlés. Ce phénomène, spécifique à l'espèce rat, a été attribué à l'irritation provoquée par les administrations répétées du solvant à caractère acide.

L'étude de cancérogenèse de 116 semaines chez le rat, par voie sous-cutanée, a révélé également des carcinomes utérins (dont l'incidence n'a atteint la significativité statistique

de 10 mg, 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP®. s'élèvent respectivement à 358 ng/L, 926 ng/L et 1710 ng/L. À l'état d'équilibre, les concentrations sériques d'octréotide obtenues après 3 injections à 4 semaines d'intervalle, sont 1,6 à 1,8 fois plus élevées et atteignent 1557 ng/L et 2384 ng/L respectivement après des injections répétées de 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP®.

Chez les patients porteurs de tumeurs carcinoïdes, les taux sériques moyens (et médians) d'octréotide à l'état d'équilibre après injections répétées de 10 mg, 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP®, à 4 semaines d'intervalle augmentent également proportionnellement à la dose et atteignent respectivement 1231 (894) ng/L, 2620 (2270) ng/L et 3928 (3010) ng/L.

Sur une période incluant jusqu'à 28 injections mensuelles de Sandostatine LP®, l'octréotide ne s'est pas accumulé au-delà de ce qui était attendu à partir du chevauchement des courbes de libération.

Le profil pharmacocinétique de l'octréotide après injection de Sandostatine LP® reflète le profil de libération à partir de la matrice en polymère et sa biodégradation. Une fois l'octréotide libéré dans la circulation systémique, sa distribution se fait selon ses propriétés pharmacocinétiques connues, décrites lors de l'administration sous-cutanée. Le volume de distribution de l'octréotide à l'état d'équilibre est de 0.27 L/kg, la clairance corporelle totale est de 160 mL/min. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65%. La quantité d'octréotide liée aux hématies est négligeable.

Les données pharmacocinétiques issues des prélèvements sanguins limités réalisés chez des patients pédiatriques présentant une obésité d'origine hypothalamique, âgés de 7 à 17 ans et traités par Sandostatine LP®, 40 mg une fois par mois, ont montré des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'octréotide de 1395 ng/L après la première injection et de 2973 ng/L à l'état d'équilibre. Une variabilité interindividuelle importante a été observée.

Les concentrations résiduelles d'octréotide à l'état d'équilibre n'étaient pas corrélées avec l'âge et l'IMC, mais étaient modérément corrélées avec le poids corporel (52,3-133 kg) et les différences entre hommes et femmes étaient significatives, avec des valeurs plus élevées de 17% chez les femmes.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryo/fœtotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).

Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et de la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles de la génération F1, mais aucun

<p>qu'à la plus forte dose testée de 1,25 mg/kg/j) qui ont été attribués à un déséquilibre hormonal spécifique à l'espèce rat et non extrapolable à l'homme.</p> <p><u>Mutagenicité/fonction de reproduction :</u></p> <p>L'acétate d'octréotide ne présente pas de potentiel mutagène, pas plus qu'embryotoxique ou tératogène.</p> <p>Dans une étude de fertilité chez le rat ont été notées des anomalies testiculaires chez les animaux mâles, ainsi que des anomalies modérées de la fécondité, de la gestation et de la croissance dans la descendance. Les effets sont en rapport avec l'activité physiopharmacologique exagérée du produit.</p> <p><u>Toxicité de la forme Sandostatine LP®.</u></p> <p>L'injection I.M. de 2,5 mg d'acétate d'octréotide dans 50 mg de microsphères, toutes les 4 semaines, pendant 21 semaines a été bien tolérée. La seule observation histopathologique a été une myosite granulomateuse réversible au point d'injection. La biodégradation des microsphères s'est révélée complète 75 jours après une injection I.M. unique chez le lapin ou le rat.</p> <p>Les microsphères sont dépourvues de potentiel mutagène.</p>	<p>effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus étaient temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.</p>
<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>La suspension de Sandostatine LP®. doit être préparée immédiatement avant son administration.</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>La suspension de Sandostatine LP®. doit être préparée immédiatement avant son administration.</p> <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>