

Somatuline Autogel Injectable

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatuline Autogel Injectable 60 mg / 90 mg / 120 mg
solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lanréotide 60 mg, 90 mg, 120 mg, sous forme d'acétate de lanréotide.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution blanche à jaune pâle, visqueuse et sursaturée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatuline Autogel Injectable est indiqué :

- dans le traitement à long terme de l'acromégalie lorsque les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'insulin-like growth factor (IGF-1) ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie, ou lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ne peuvent pas être envisagés. Le but du traitement dans l'acromégalie est de baisser les taux d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 et, si possible, de les normaliser.
- pour diminuer les symptômes de l'acromégalie.
- pour le traitement des symptômes cliniques, notamment les bouffées vasomotrices et la diarrhée, associés aux tumeurs carcinoïdes qui ne peuvent pas être traitées chirurgicalement.
- pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) dont l'origine se situe au niveau de l'intestin moyen ou du pancréas ou est inconnue, lorsqu'une origine au niveau de l'intestin postérieur a été exclue, de grade 1 et d'un sous-groupe de grade 2 (indice Ki67 jusqu'à 10%), chez les patients adultes ayant une maladie localement avancée non résécable ou métastatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Somatuline Autogel Injectable est disponible en trois dosages avec 60 mg, 90 mg et 120 mg de lanréotide.

Acromégalie

La dose initiale recommandée est comprise entre 60 et 120 mg, à administrer tous les 28 jours.

Par la suite, la dose devra être adaptée individuellement en fonction de la réponse du patient (évaluée par la diminution des symptômes et/ou la réduction des taux de GH et/ou d'IGF-1).

Si la réponse désirée n'est pas obtenue, la dose pourra être augmentée.

La dose peut être augmentée lorsque les concentrations de GH sont supérieures à 2,5 ng/ml.

Lorsque les concentrations de GH sont comprises entre 2,5 ng/ml et 1 ng/ml, la dose peut être maintenue si le taux d'IGF-1 ajusté à l'âge est normal.

En cas de contrôle complet (basé sur des taux de GH inférieurs à 1 ng/ml, une normalisation des taux d'IGF-1 et/ou une disparition des symptômes), la dose pourra être diminuée.

Des patients, qui sont bien contrôlés par un analogue de la somatostatine, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 à 56 jours. Par exemple, les patients bien contrôlés par la Somatuline Autogel Injectable 60 mg administrée tous les 28 jours, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 56 jours et les patients bien contrôlés par la Somatuline Autogel Injectable 90 mg administrée tous les 28 jours, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 jours.

Une surveillance à long terme des symptômes, des taux de GH et d'IGF-1, doit être effectuée en fonction de l'indication clinique.

Symptômes associés aux tumeurs carcinoïdes

La dose initiale recommandée est comprise entre 60 à 120 mg, à administrer tous les 28 jours.

La dose doit être adaptée en fonction du degré de diminution des symptômes qui sera obtenu. La dose maximale recommandée est de 120 mg de Somatuline Autogel Injectable tous les 28 jours.

Des patients, qui sont bien contrôlés par un analogue de la somatostatine, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 à 56 jours. Par exemple, les patients bien contrôlés par la Somatuline Autogel Injectable 60 mg administrée tous les 28 jours, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 56 jours et les patients bien contrôlés par la Somatuline Autogel Injectable 90 mg administrée tous les 28 jours, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 jours. Une surveillance étroite des symptômes doit être effectuée lorsque le traitement est modifié pour passer à l'intervalle posologique étendu.

Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP's) dont l'origine se situe au niveau de l'intestin moyen ou du pancréas ou est inconnue, lorsqu'une origine au niveau de l'intestin postérieure a été exclue, de grade 1 et d'un sous-groupe de grade 2 (indice Ki67 jusqu'à 10 %), chez les patients adultes ayant une maladie localement avancée non résécable ou métastatique

La dose recommandée est d'une seule injection de Somatuline Autogel Injectable 120 mg, à administrer tous les 28 jours. Le traitement par Somatuline Autogel Injectable doit être poursuivi pendant toute la durée nécessaire au contrôle de la tumeur.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie compte tenu de la large fenêtre thérapeutique du lanréotide (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Sujets âgés

Chez le sujet âgé, aucun ajustement posologique n'est nécessaire compte tenu de la fenêtre thérapeutique large du lanréotide (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Somatuline Autogel Injectable chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Somatuline Autogel Injectable doit être administré en injection sous-cutanée profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier ou dans le haut de la face externe de la cuisse.

Les patients recevant une dose fixe de Somatuline Autogel Injectable, le produit peut être administré soit par le patient, soit par une personne de son entourage après une formation appropriée par un professionnel de santé. Dans le cas d'une auto-injection, celle-ci devra être réalisée dans la région supérieure externe de la cuisse.

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

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

Le site d'injection doit alterner entre le côté droit et le côté gauche.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cholélithiase et complications de la cholélithiase :

Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Un contrôle régulier des patients peut donc être nécessaire. Il est conseillé, lors de traitements prolongés, de pratiquer auparavant, et tous les 6 mois, une échographie de la vésicule biliaire (voir rubrique 4.8).

Des calculs biliaires ayant entraîné des complications dont des cholécystites, des cholangites et des pancréatites requérant une cholécystectomie ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients recevant du lanréotide. En cas de suspicion de complications de la cholélithiase, arrêter le lanréotide et traiter la cholélithiase de manière appropriée.

Hypoglycémie et hyperglycémie :

Des études de pharmacologie animale et humaine ont montré que le lanréotide, comme la somatostatine et ses analogues, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Ainsi, une hypoglycémie ou une hyperglycémie peuvent survenir chez les patients traités par le lanréotide. La glycémie doit être surveillée lors de l'initiation du traitement par le lanréotide et lors de toute modification de posologie. Chaque traitement antidiabétique sera également adapté en conséquence.

Hypothyroïdie :

Chez le patient acromégale traité par le lanréotide, on a pu observer une légère diminution de la fonction thyroïdienne s'accompagnant rarement d'une hypothyroïdie clinique. Un examen de la fonction thyroïdienne est recommandé selon la pertinence clinique.

Bradycardie :

Chez le patient sans pathologie cardiaque sous-jacente, le lanréotide peut entraîner une diminution du rythme cardiaque, sans atteindre nécessairement le seuil de bradycardie. En cas de problèmes cardiaques préexistants, une bradycardie sinusale peut survenir. Chez les patients souffrant de bradycardie, il convient d'être prudent lors de l'initiation du traitement par le lanréotide (voir rubrique 4.5).

Fonction pancréatique :

Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) a été observée chez certains patients recevant un traitement par lanréotide pour des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Les symptômes de l'IPE peuvent inclure une stéatorrhée, des selles molles, des ballonnements abdominaux et une perte de poids. La détection et le traitement approprié de l'IPE conformément aux directives cliniques doivent être envisagés chez les patients symptomatiques.

Surveillance des tumeur hypophysaires :

Chez les patients acromégales, l'utilisation du lanréotide ne dispense pas de la surveillance du volume tumoral hypophysaire.

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

Les effets pharmacologiques du lanréotide au niveau gastro-intestinal peuvent induire une diminution de l'absorption intestinale des médicaments administrés simultanément, notamment de la ciclosporine.

L'administration concomitante de ciclosporine et de lanréotide peut diminuer la biodisponibilité relative de la ciclosporine et donc de nécessiter un ajustement des doses de ciclosporine afin de maintenir des taux thérapeutiques.

Les interactions avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont peu probables compte tenu de la liaison modérée du lanréotide aux protéines sériques.

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

Des adaptations de doses d'insuline et d'antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration simultanée de Somatuline :

Risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution des besoins en traitement antidiabétique, par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène.

Renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par lanréotide.

L'administration concomitante de médicaments induisant une bradycardie (ex : bêtabloquants) peut avoir un effet additif sur la légère diminution de la fréquence cardiaque associée au lanréotide. Un ajustement posologique de ces médicaments peut être nécessaire.

Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des molécules métabolisées par le système enzymatique du cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à la suppression de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec le lanréotide, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (p. ex.: quinidine, terfénaire) doivent être utilisés avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lanréotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction mais aucun signe d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de lanréotide pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel humain.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Somatuline Autogel Injectable ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée chez la rate en raison de l'inhibition de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH), à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques.

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

Somatuline Autogel Injectable a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des vertiges ont été rapportés avec Somatuline Autogel Injectable (voir rubrique 4.8). Les patients présentant de tels effets doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ayant été mentionnés au cours d'études cliniques par des patients atteints d'acromégalie ou de TNE-GEP traités par lanréotide sont listés par système/classe d'organes selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Le profil de tolérance observé dans toute indication est similaire.

Système/classe d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Expérience post-commercialisation (fréquence indéterminée)
<i>Affections du système immunitaire</i>				Réactions allergiques (incluant angio-œdème, anaphylaxie, hypersensibilité)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Hypoglycémie, diminution d'appétit**, hyperglycémie, diabète		
<i>Affections psychiatriques</i>			Insomnie*	
<i>Affections du système nerveux</i>		Sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**		
<i>Affections cardiaques</i>		Bradycardie sinusale*		
<i>Affections vasculaires</i>			Bouffées de chaleur*	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée, selles molles*, douleurs abdominales	Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, gêne abdominale*, dyspepsie, stéatorrhée**	Selles décolorées*	Insuffisance pancréatique exocrine, pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Lithiase biliaire	Dilatation biliaire*		Cholécystite, cholangite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Alopécie, hypotrichose*		
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		Douleur musculosquelettique**, myalgie**		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, masse, induration, nodule, prurit)		Abcès au site d'injection
<i>Investigations</i>		Elévation des GPT/ALAT*, anomalies des GOT/ASAT* et des GPT/ALAT*, élévation de la bilirubinémie*, élévation de la glycémie*, élévation de l'hémoglobine glycosylée*, perte de poids, diminution des taux d'enzymes pancréatiques**	Elévation des GOT/ASAT*, élévation des phosphatases alcalines dans le sang*, bilirubinémie anormale*, diminution de la natrémie*	

* sur la base d'une méta-analyse d'études réalisées chez des patients atteints d'acromégalie

** sur la base d'une méta-analyse d'études réalisées chez des patients ayant des TNE-GEP

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be. e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet :

www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues; Somatostatine et analogues; code ATC: H01C B03.

Mécanisme d'action

Le lanréotide est un octapeptide analogue de la somatostatine naturelle. Comme la somatostatine, le lanréotide inhibe plusieurs mécanismes endocriniens, neuro-endocriniens, exocrines et paracrines. Il présente une bonne affinité pour les récepteurs humains à la somatostatine (SSTR) 2 et 5. Par contre, son affinité pour les récepteurs humains SSTR 1, 3 et 4 est plus faible. L'activité sur les récepteurs humains SSTR 2 et 5 serait le principal mécanisme responsable de l'inhibition de GH. Le lanréotide est plus actif que la somatostatine naturelle et sa durée d'action est plus longue.

Comme la somatostatine, le lanréotide a une action anti-sécrétoire exocrine générale. Il inhibe la sécrétion basale de motiline, de peptide inhibiteur gastrique et de polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'action significative sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. De plus, il abaisse les taux plasmatiques de chromogranine A et les taux urinaires de 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indolacétique) chez les patients atteints de TNE-GEP et ayant des taux élevés de ces marqueurs tumoraux. Le lanréotide inhibe significativement l'augmentation post-prandiale du débit sanguin de l'artère mésentérique supérieure et de la veine porte.

Le lanréotide diminue significativement la sécrétion jéjunale d'eau, de sodium, de potassium et de chlorure, stimulée par la prostaglandine E1. Le lanréotide diminue les taux de prolactine chez les patients acromégales traités à long terme.

Chez les patients acromégales, le lanréotide peut provoquer une réduction du volume tumoral.

Au cours d'une étude non contrôlée en ouvert, Somatuline Autogel Injectable 120 mg a été administré tous les 28 jours pendant 48 semaines à 90 patients atteints d'acromégalie, n'ayant reçu aucun traitement antérieur, présentant un diagnostic de macro-adénome hypophysaire et qui n'étaient pas éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Bien que le taux de répondeurs n'ait pas atteint une signification statistique, une réduction du volume de la tumeur d'au moins 20% a été observée chez 56/89 des patients (63%, IC à 95%: 52%-73%) à la semaine 48.

À la semaine 48, la diminution moyenne du volume de la tumeur, exprimée en pourcents, était de 26,8%.

À la semaine 48, les taux de GH étaient inférieurs à 2,5 µg/l chez 77,8% des patients et les taux d'IGF-1 se normalisaient chez 50% des patients. 43,5% des patients présentaient simultanément une normalisation des taux d'IGF-1 et des taux de GH inférieurs à 2,5 µg/l.

La plupart des patients ont rapporté un soulagement net des symptômes d'acromégalie tels que céphalées (38,7%), fatigue (56,5%), transpiration excessive (66,1%), arthralgies (59,7%) et œdème des tissus mous (66,1%).

Tant la diminution précoce et durable du volume de la tumeur que la réduction des taux de GH et d'IGF-1 ont été observées dès la semaine 12 et s'est maintenue pendant 48 semaines.

Une étude de phase III randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle pendant une durée fixe de 96 semaines, a été menée chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques afin d'évaluer l'effet antiprolifératif de Somatuline Autogel Injectable.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir tous les 28 jours soit la Somatuline Autogel Injectable 120 mg (n=101) soit le placebo (n=103). La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement précédent à l'inclusion et la présence/l'absence d'une progression à l'état initial, évaluée sur la base des critères RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) pendant une phase de sélection de 3 à 6 mois.

Les patients avaient une maladie métastatique et/ou localement avancée non résécable, dont l'examen histologique avait confirmé la présence de tumeurs bien ou moyennement différenciées, principalement localisées au niveau du pancréas (44,6% des patients), de l'intestin moyen (35,8%), de l'intestin postérieur (6,9%), ou au niveau d'une localisation primaire inconnue ou autre (12,7%).

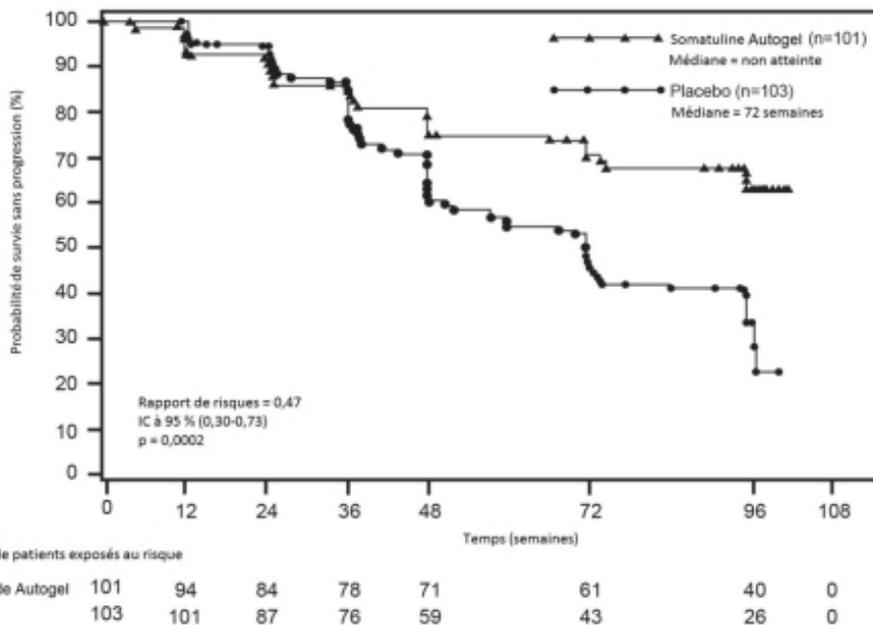
69% des patients atteints de TNE-GEP présentaient une tumeur de grade 1 (G1), définie par un indice de prolifération Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% de la population globale des patients) ou par un indice mitotique < 2 mitoses/10 HPF (18,5% de la population globale des patients) et 30% des patients atteints de TNE-GEP présentaient des tumeurs de grade 2 inférieur (G2) (définies par un indice Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$). Le grade n'était pas déterminé chez 1% des patients. L'étude a exclu les patients ayant des TNE-GEP de grade 2 ayant un indice de prolifération cellulaire plus élevé (Ki67 $> 10\% - \leq 20\%$) et des tumeurs neuroendocrines GEP de grade 3 (indice Ki 67 $> 20\%$). Globalement, 52,5% des patients présentaient une charge tumorale hépatique $\leq 10\%$, tandis qu'elle était > 10 et $\leq 25\%$ chez 14,5% des patients et $> 25\%$ chez 33% des patients.

Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (SSP), mesurée comme étant le délai jusqu'à une progression de la maladie selon les critères RECIST 1.0 ou jusqu'au décès, au cours des 96 semaines suivant la première administration du traitement. Au cours de l'analyse de la SSP, une évaluation radiologique centrale et indépendante de la progression a été utilisée.

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

Valeur médiane de la survie sans progression (semaines)		Hazard Ratio (IC à 95%)	Réduction du risque de progression ou de décès	Valeur p
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 semaines	72,00 semaines (IC à 95% : 48,57 ; 96,00)	0,470 (0,304 ; 0,729)	53%	0,0002

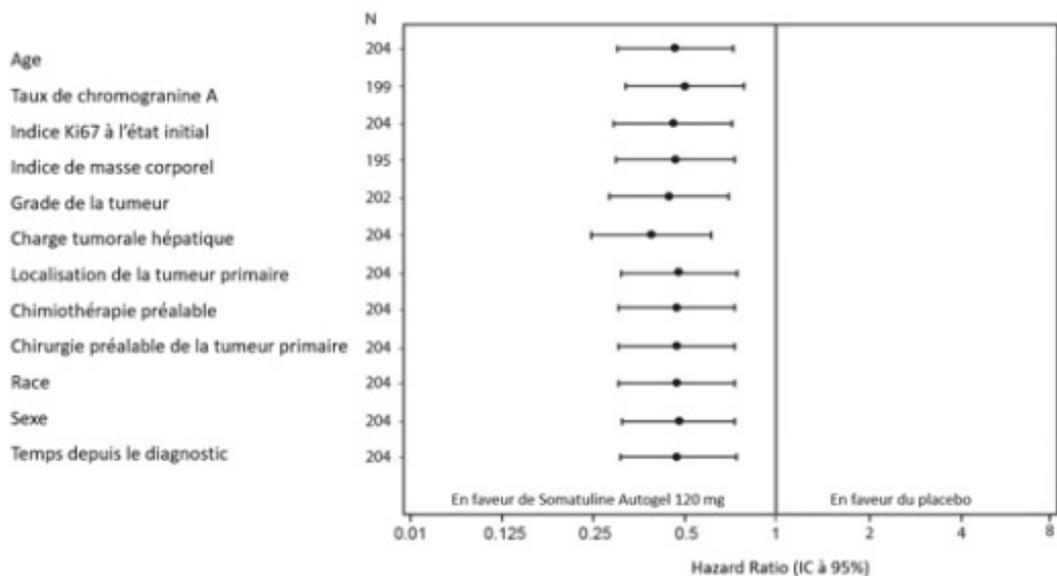
Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression



L'effet favorable du lanréotide en termes de réduction du risque de progression ou de décès était constant, indépendamment de la localisation de la tumeur primaire, de la charge tumorale hépatique, de la chimiothérapie préalable, de l'indice Ki67 à l'état initial, du grade de la tumeur ou d'autres caractéristiques pré-spécifiées telles que celles qui sont présentées à la Figure 2.

Un bénéfice cliniquement significatif du traitement par Somatuline Autogel Injectable a été constaté chez des patients ayant des tumeurs du pancréas, de l'intestin moyen et d'origine différente/inconnue, comme au sein de la population globale étudiée. Le nombre limité de patients ayant des tumeurs de l'intestin postérieur (14/204) a rendu difficile l'interprétation des résultats dans ce sous-groupe. Les données disponibles n'ont indiqué aucun bénéfice du traitement par lanréotide chez ces patients.

Figure 2: Résultats de l'analyse des covariables de la SSP, selon le modèle à risques proportionnels de Cox



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

Au cours de l'étude d'extension, un passage du placebo à un traitement par Somatuline Autogel Injectable en ouvert, a eu lieu chez 45,6% (47/103) des patients.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Somatuline Autogel Injectable dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'acromégalie et de gigantisme hypophysaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a inclus les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-hépatiques (à l'exception du neuroblastome, du ganglioneuroblastome et du phéochromocytome) dans la liste des affections concernées par cette dérogation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Au cours des études d'élimination, moins de 5% du lanréotide était excrété par voie urinaire et moins de 0,5% était retrouvé sous forme inchangée dans les fèces, indiquant une excrétion biliaire.

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

Chez le patient acromégale, après injection sous-cutanée profonde de Somatuline Autogel Injectable 60 mg, 90 mg et 120 mg, les concentrations sériques de lanréotide augmentent pour atteindre des pics de concentration (C_{max}) moyens de 1,6 ; 3,5 et 3,1 ng/ml. Ces C_{max} sont atteintes le premier jour, 6, 6 et 24 heures après l'administration. Les concentrations diminuent ensuite lentement en suivant une cinétique de premier ordre. Quatre semaines après l'administration, les concentrations sériques moyennes de lanréotide sont respectivement de 0,7 ; 1,0 et 1,4 ng/ml.

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

Après injection sous-cutanée profonde de Somatuline Autogel Injectable 60, 90 et 120 mg chez le patient acromégale, un profil pharmacocinétique de libération linéaire a été observé.

Au cours d'une analyse de PC de population réalisée chez 290 patients atteints de TNE-GEP ayant reçu Somatuline Autogel Injectable 120 mg, une libération initiale rapide a été observée, avec des valeurs moyennes de C_{max} de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, atteintes au cours du premier jour suivant l'administration d'une seule injection. Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes après 5 injections de Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 28 jours et elles se maintenaient jusqu'à la dernière évaluation (jusqu'à maximum 96 semaines après la première injection). À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes de C_{max} étaient de $13,9 \pm 7,44$ ng/ml et les taux sériques résiduels moyens étaient de $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. La valeur moyenne de la demi-vie terminale apparente était de $49,8 \pm 28,0$ jours.

Insuffisance hépatique/rénale

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

Au cours d'une analyse de PC de population réalisée chez des patients atteints de TNE-GEP, aucun effet sur la clairance du lanréotide n'a été observé chez 165 patients ayant une insuffisance rénale légère et modérée (respectivement 106 et 59) et ayant été traités par Somatuline Autogel Injectable. Les patients atteints TNE-GEP ayant une altération sévère de la fonction rénale n'ont pas été étudiés.

Aucun patient atteint de TNE-GEP ayant une insuffisance hépatique (selon le score de Child-Pugh) n'a été étudié.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations sériques bien tolérées chez le volontaire sain.

Patients âgés

Une augmentation de la demi-vie et du temps de résidence moyen est observée chez le sujet âgé comparativement aux sujets sains jeunes.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez le sujet âgé, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations bien tolérées chez le volontaire sain.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Le lanréotide n'était pas tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité embryonnaire/fœtale a été observée chez le rat (augmentation des pertes pré-implantation) et le lapin (augmentation des pertes post-implantation). Des études de reproduction réalisées chez des rates gravides ayant reçu une dose de 30 mg/kg par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (soit cinq fois la dose administrée chez l'être humain, en se basant sur des comparaisons de surface corporelle) ont mis en évidence une réduction de la survie embryonnaire/fœtale. Des études réalisées chez des lapines gravides ayant reçu des injections sous-cutanées de 0,45 mg/kg/jour (soit deux fois l'exposition thérapeutique chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 120 mg, en se basant sur des comparaisons de surface corporelle relative) ont mis en évidence une réduction de la survie fœtale et une augmentation des anomalies du squelette/des tissus mous chez le fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables et acide acétique glacial (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après ouverture de la pochette thermosoudée protecteur, le produit doit être administré immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Une fois sorti du réfrigérateur, le produit laissé dans sa pochette fermée peut être remis au réfrigérateur pour conservation et usage ultérieur. A condition de ne pas avoir été gardé pendant plus qu'au total 72 heures à une température ne dépassant pas 40°C et que cette variation de température ne peut se produire que 3 fois au maximum

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Somatuline Autogel Injectable est fourni dans une seringue préremplie en polypropylène transparent comportant un système de sécurité automatique avec bouchon-piston en caoutchouc bromobutyle et une aiguille (acier inoxydable) et un capuchon en plastique.

Chaque seringue préremplie prête à l'emploi est dans une barquette en plastique et emballée dans une pochette thermosoudée et une boîte en carton.

Somatuline Autogel Injectable 60 mg / 90 mg / 120 mg :

Boîte contenant une seringue préremplie avec une aiguille attachée.

Emballage groupé de 3 boîtes contenant une seringue préremplie avec une aiguille attachée.

Tous les emballages ne sont pas nécessairement présents sur le marché.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le liquide contenu dans la seringue pré-remplie est prêt à l'emploi.

Après ouverture : usage immédiat et unique.

Il est important que le produit soit injecté conformément aux instructions données dans la notice d'information de l'utilisateur.

Ne pas utiliser si la pochette thermosoudée est endommagée ou ouverte.

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

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

IPSEN nv
Guldensporenpark 87
9820 Merelbeke
Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Somatuline Autogel Injectable 60 mg solution injectable en seringue préremplie :
BE234062

LU : 2003020040

● Numéro national 0340792 : 1 seringue

Somatuline Autogel Injectable 90 mg solution injectable en seringue préremplie :
BE234071

LU : 2003020041

● Numéro national 0340808 : 1 seringue

Somatuline Autogel Injectable 120 mg solution injectable en seringue préremplie :
BE234087

LU : 2003020042

● Numéro national 0340811 : 1 seringue

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

Date de première autorisation : 2 avril 2002
Date du dernier renouvellement : 22 février 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2023