**Sandostatine**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sandostatine 100 microgrammes/1 ml, solution injectable/pour perfusion
Sandostatine 500 microgrammes/1 ml, solution injectable/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une ampoule de 1 ml contient 100 microgrammes d'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide).
Une ampoule de 1 ml contient 500 microgrammes d'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORMES PHARMACEUTIQUES

Solution injectable/pour perfusion.
Solution limpide, incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

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 récidive 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 thyréotropes :

- 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.

## 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 et de IGF-1 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-oesophagiennes*
25 microgrammes/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-oesophagiennes, Sandostatine a été bien toléré avec une administration par perfusion i.v. continue à des doses allant jusqu'à 50 microgrammes/heure pendant 5 jours (voir rubrique 4.9).

*Traitement des adénomes thyréotropes*
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.

*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.

Mode d'administration

Sandostatine peut être administré directement en injection sous-cutanée (s.c.) ou en perfusion intraveineuse (i.v.) après dilution. Pour plus d'instructions concernant la manipulation et des instructions concernant la dilution du médicament, voir la rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

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

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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).

Des blocs auriculo-ventriculaires (y compris le bloc auriculo-ventriculaire complet) ont été rapporté chez des patients recevant des doses élevées en perfusion continue (100 microgrammes/heure) et chez les patients recevant l'octreotide en bolus intraveineux (50 microgrammes en bolus suivi par 50 microgrammes/heure en perfusion continue). La dose maximale de 50 microgrammes/heure ne doit pas être dépassée (voir section 4.2). Les patients qui reçoivent des doses élevées d'octréotide intraveineux doivent être maintenus sous surveillance cardiaque appropriée.

Effets sur la vésicule biliaire
La cholélithiase est un évènement très fréquent pendant le traitement par Sandostatine et peut être associée à la cholécystite et à la dilatation des voies biliaires (voir section 4.8). De plus, après commercialisation, des cas de cholangite ont été rapportés comme une complication de la lithiase biliaire chez les patients prenant Sandostatine. 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.

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 oesophagiennes
Puisqu'après des épisodes hémorragiques de varices oesophagiennes, 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.

Fonction pancréatique
Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) a été observée chez certains patients recevant un traitement par l'octréotide pour des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. Les symptômes de l'IPE peuvent inclure une stéatorrhée, des selles molles, des ballonnements abdominaux et une perte de poids. Un dépistage et un traitement approprié de l'IPE conformément aux directives cliniques doivent être envisagés chez les patients symptomatiques.

Teneur en sodium
Sandostatine contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « 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 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, terfénadine) doivent être utilisés avec prudence.

Association avec des analogues radioactifs de la somatostatine

La somatostatine et ses analogues tels que l'octréotide se lient de manière compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité des analogues radioactifs de la somatostatine.
L'administration de Sandostatine doit être évitée pendant au moins 24 heures avant l'administration de lutétium ($^{177}$Lu) oxodotréotide, un radiopharmaceutique se liant aux récepteurs de la somatostatine.

## 4.6 Fertilité, 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 Sandostatin s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatin LAR. 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 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1.000 et < 1/100), rare (≥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 dans 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 |
| **Affections endocriniennes** | |
| Fréquent: | Hypothyroïdie, trouble thyroïdien (par ex : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre) |
| **Affections hépatobiliaires** | |
| Très fréquent: | Cholélithiase |
| Fréquent: | Cholécystite, boues biliaires, hyperbilirubinémie |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | |
| Très fréquent: | Hyperglycémie |
| Fréquent: | Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie |
| Peu fréquent: | Déshydratation |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | |
| Très fréquent: | Réactions au site d'injection |
| Fréquent : | Asthénie |
| **Investigations** | |
| Fréquent: | Elévation du taux des transaminases |
| **Affections de la peau et du tissus sous–cutané** | |
| Fréquent: | Prurit, rash, alopécie |
| **Affections respiratoires** | |
| Fréquent: | Dyspnée |
| **Affections cardiaques** | |
| Fréquent: | Bradycardie |
| Peu fréquent: | Tachycardie |

Post-commercialisation
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.

**Tableau 2 Effets indésirables issus de la notification spontanée**

| |
|---|
| **Affections hématologiques et du système lymphatique**<br>Thrombocytopénie |
| **Affections du système immunitaire**<br>Anaphylaxie, allergie / réactions d'hypersensibilité |
| **Affections de la peau et du tissus sous–cutané**<br>Urticaire |
| **Affections hépatobiliaires**<br>Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique |
| **Affections cardiaques**<br>Arythmies |
| **Investigations**<br>Elévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase |

Description de certains effets indésirables

*Réactions de la vésicule biliaire et associées*
Il a été démontré que les analogues de la somatostatine inhibent la contractilité de la vésicule biliaire et diminuent la sécrétion biliaire, ce qui peut entraîner des anomalies de la vésicule biliaire ou de la boue biliaire. 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 %. Les calculs sont généralement asymptomatiques ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

*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 d'hypersensibilité et anaphylactiques*
Des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques ont été rapportées au cours de la post-commercialisation. Celles-ci touchent principalement la peau, rarement la bouche et les voies respiratoires. Des cas isolés de choc anaphylactique ont été rapportés.

*Réactions au site d'injection*
La douleur, les sensations de piqûre, 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*
La bradycardie est un effet indésirable fréquent des analogues de la somatostatine. 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).

*Thrombocytopénie*
La thrombocytopénie a été rapportée au cours de la post-commercialisation, en particulier pendant le traitement par Sandostatine administrée par voie intraveineuse chez des patients souffrant d'une cirrhose du foie. Cet effet indésirable est réversible après l'arrêt du traitement.

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 (voir informations ci-dessous):

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

**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

Un nombre limité de cas de surdosages accidentels de Sandostatin 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 (1 000 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. Des blocs auriculo-ventriculaires (y compris le bloc auriculo-ventriculaire complet) sont rapportés chez des patients recevant 100 microgrammes/heure en perfusion continue et/ou en bolus intraveineux d'octreotide (50 microgrammes de bolus suivi par 50 microgrammes/heure en perfusion continue).

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.

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.

La prise en charge du surdosage est symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Somatostatin et analogues, code ATC : H01CB02.

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 Sandostatine 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 thyréotrope (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 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, 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-fluoro-uracile.

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 tomodensitométrie 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-oesophagiennes*
Chez les patients présentant des hémorragies des varices gastro-oesophagiennes 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 récidives 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 thyréotropes*
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

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 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.

Populations particulières
L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) à l'octréotide administré par voie sous-cutanée.

L'élimination peut être diminuée chez les patients atteints de cirrhose hépatique, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aigüe 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.

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).

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.

Cancérogénicité / toxicité chronique
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.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide lactique
Mannitol (E421)
Hydrogénocarbonate de sodium
Eau pour injection

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux qui sont mentionnés dans la rubrique 6.6.
L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans les solutions de nutrition parentérale totale (TPN).

### 6.3 Durée de conservation

3 ans
Le produit doit être utilisé immédiatement après avoir été ouvert.
Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement après avoir été préparées.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Les ampoules peuvent être conservées à une température inférieure à 30°C pendant deux semaines au maximum.
Pour les conditions de conservation après ouverture et après dilution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage

Ampoule autocassable incolore en verre de type I avec 2 anneaux de code couleur contenant une solution limpide, incolore.
Sandostatine 100 microgram/1 ml: un bleu et un vert
Sandostatine 500 microgram/1 ml: un bleu et un rose
Boîte de 10 (500 microgrammes/1 ml) et 20 (100 microgrammes/1 ml) ampoules conditionnées dans un plateau en carton contenu dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Instructions pour l'utilisation

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

**Instructions pour l'utilisation et la manipulation**
L'ampoule (100 et 500 microgrammes/ 1 ml) est à usage unique ; elle doit être ouverte juste avant d'effectuer l'administration et toute solution non utilisée doit être jetée.

Administration sous-cutanée
Les patients devant procéder eux-mêmes à l'administration du médicament par injection sous-cutanée doivent recevoir des instructions précises du médecin ou de l'infirmière.
Pour réduire toute gêne ressentie localement, il est recommandé de laisser la solution atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Il convient d'éviter de procéder à plusieurs injections rapprochées au même endroit.

**Perfusion intraveineuse**
Avant administration, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin de détecter la présence éventuelle de particules ou d'une coloration anormale. Le produit doit être dilué avant toute administration par perfusion intraveineuse.
Sandostatine (acétate d'octréotide) est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures dans des solutions salines physiologiques stériles ou dans des solutions stériles de dextrose (glucose) à 5 % dans de l'eau. Cependant, étant donné que Sandostatine peut affecter l'homéostasie du glucose, il est recommandé d'utiliser des solutions salines physiologiques plutôt que des solutions de dextrose. Les solutions diluées sont physiquement et chimiquement stables pendant au moins 24 heures à une température inférieure à 25°C. D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Le contenu d'une ampoule de 500 microgrammes doit normalement être dissout dans 60 ml de solution saline physiologique et la solution obtenue doit être perfusée avec une pompe à perfusion. Cette opération doit être répétée aussi souvent que nécessaire jusqu'à ce que la durée de traitement prescrite soit atteinte.

# 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharma NV/SA
Koutervelstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

## 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandostatine 100 microgrammes/1 ml: BE141382 / LU: 2000116136
Sandostatine 500 microgrammes/1 ml: BE156362 / LU: 2000116137

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 11 avril 1998 (Sandostatine 100 microgrammes/1 ml, solution injectable/pour perfusion); 16 décembre 1991 (Sandostatine 500 microgrammes/1 ml, solution injectable/pour perfusion)
Date de dernier renouvellement: 17 février 2006

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d'approbation AFMPS: 07/2026
1/16