1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sandostatine Long Acting Repeatable 20 mg, poudre et solvant pour suspension injectable
Sandostatine Long Acting Repeatable 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Sandostatine Long Acting Repeatable, poudre pour suspension injectable contient acétate d'octréotide, correspondant à 20 / 30 mg d'octréotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.
Poudre : poudre blanche à blanc jaunâtre
Solvant pour suspension injectable : solution limpide, incolore à jaune pâle ou brun pâle

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 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
Il est recommandé de débuter le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable peut être initié le lendemain de la dernière administration de Sandostatine s.c. L'ajustement de la dose sera basé sur les taux sériques de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1 /Somatomédine C, ainsi que sur les symptômes cliniques.

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 microgrammes/L), la dose de Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable, 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 débuter le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable, il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable. 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 Long Acting Repeatable est de 30 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable dans le but de contrôler la tumeur doit être poursuivi en l'absence de progression tumorale.

Adénomes thyréotropes
Le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable doit débuter 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.

Insuffisance rénale
L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) de l'octréotide injecté par voie sous-cutané. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine Long Acting Repeatable.

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 Long Acting Repeatable chez l'enfant sont limitées.

Mode d'administration

Sandostatine Long Acting Repeatable 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 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
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 Long Acting Repeatable. Il est recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable puis tous les 6 mois environ pendant le traitement.

Métabolisme du glucose
Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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
Ce médicament 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 Long Acting Repeatable (voir rubrique 4.4).

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Sandostatine Long Acting Repeatable (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, 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 Long Acting Repeatable doit être évitée pendant au moins 4 semaines avant l'administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotréotide, un radiopharmaceutique se liant aux récepteurs de la somatostatine. Si nécessaire, les patients peuvent être traités par des analogues de la somatostatine de courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotréotide.
Après l'administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotréotide, le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable peut être repris dans les 4 à 24 heures et doit être à nouveau interrompu 4 semaines avant la prochaine administration de lutécium (^{177}Lu) oxodotreotide.

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 des doses comprises entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine Long Acting Repeatable. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4% des cas de grossesse dont l'issue est connue sans qu'aucun lien de causalité avec la prise d'octréotide 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable, 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 de 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

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, <1/10), peu fréquent (≥1/1.000, <1/100), rare (≥1/10.000, <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
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, boue biliaire, 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:	Augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous–cutané	
Fréquent:	Prurit, rash, alopécie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
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 Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire Anaphylaxie, allergie / réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous–cutané Urticaire
Affections hépatobiliaires Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique
Affections cardiaques Arythmies
Investigations 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 %. Un traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable 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. 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.

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
Des réactions au site d'injection, notamment douleur, rougeur, hémorragie, prurit, oedème ou induration ont été fréquemment rapportées chez les patients recevant un traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable. Cependant, ces événements n'ont pas nécessité d'intervention médicale dans la majorité des cas.

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 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 ou 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 et pendant le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable. 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:

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 surdosages accidentels avec Sandostatine Long Acting Repeatable a été rapporté. La dose allait de 100 mg à 163 mg/mois de Sandostatine Long Acting Repeatable. Le seul effet indésirable rapporté a été des bouffées de chaleur.

Des cas de patients atteints de cancer recevant des doses de Sandostatine Long Acting Repeatable 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Somatostatine 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 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 stimulée 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 Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 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 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 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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.

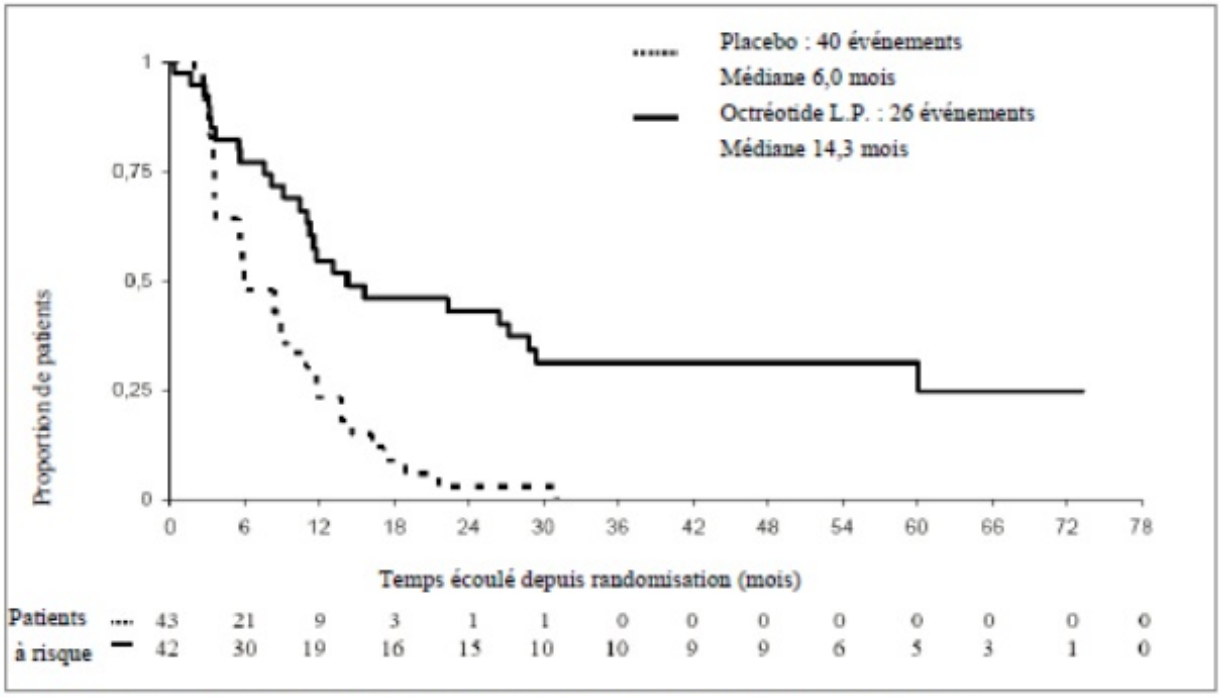
Le critère principal d'évaluation était le temps jusqu'à progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur (TTP : Time To Progression).

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 Sandostatine Long Acting Repeatable et placebo, respectivement (HR = 0,32 ; 95% IC, 0,19 à 0,55 ; p = 0,000015).

Dans la population en intention de traiter « conservative » (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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable à un placebo (population ITT conservatrice)



Test du logrank stratifié par activité fonctionnelle : p=0,000072, HR= 0,34 [IC à 95 % : 0,20-0,59]

Tableau 3 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 Long Acting Repeatable	Placebo	Sandostatine Long Acting Repeatable	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 = 0,000036

NM= non mentionné; HR: haard 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 67 % des patients du groupe Sandostatine Long Acting Repeatable contre 37% dans le groupe placebo.

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

La tolérance de Sandostatine Long Acting Repeatable dans cette étude était en accord avec son profil de tolérance connu.

Adénomes hypophysaires thyréotropes
Il a été montré qu'une injection intramusculaire de Sandostatine Long Acting Repeatable 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 thyréotropes. Un effet statistiquement significatif par rapport aux données initiales a été atteint après 28 jours du traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable, et les bénéfices du traitement ont perduré jusqu'à 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection intramusculaire unique de Sandostatine Long Acting Repeatable, 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 de 10 mg, 20 mg et 30 mg de Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 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 de la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée chez 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 étaient temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre (Flacon) :
Poly (DL-lactide-co-glycolide)
Mannitol (E421)

Solvant (Seringue préremplie):
Carboxymethylcellulose de sodium
Mannitol (E421)
Poloxamère 188
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Ce produit ne doit pas être stocké après reconstitution (il doit être utilisé immédiatement).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Sandostatine Long Acting Repeatable peut être conservé à une température inférieure à 25 °C le jour de l'injection.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages individuels contenant un flacon en verre de 6 ml doté d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle), scellé par un opercule en aluminium, contenant une poudre pour suspension injectable et une seringue préremplie en verre incolore de 3 ml dotée d'un bouchon à l'avant et d'un bouchon de piston (caoutchouc chlorobutyle) contenant 2 ml de solvant, emballés ensemble dans un plateau scellé par un blister avec un adaptateur pour flacon et une aiguille de sécurité pour injection (40 mm, 19 gauges).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

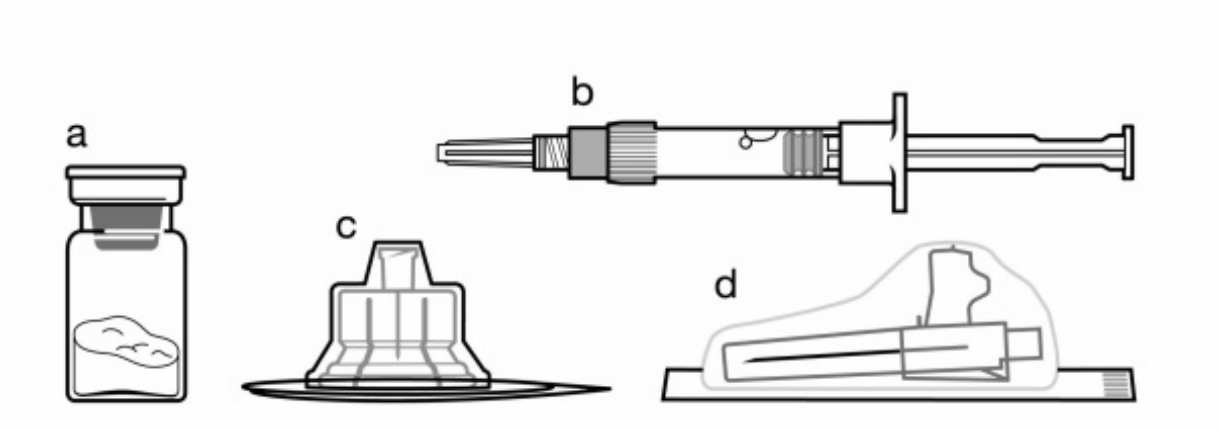
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Instructions pour la préparation et l'injection intramusculaire de Sandostatine Long Acting Repeatable

DESTINÉE UNIQUEMENT À L'INJECTION INTRAGLUTÉALE PROFONDE

Inclus dans la trousse d'injection :



a Un flacon de Sandostatine Long Acting Repeatable poudre

b Une seringue préremplie de solution vectrice pour reconstitution

c Un adaptateur pour flacon pour la reconstitution du médicament

d Une aiguille de sécurité pour injection

Suivre scrupuleusement les instructions ci-dessous afin d'assurer la reconstitution exacte de Sandostatine Long Acting Repeatable pour l'injection intraglutéale profonde.

La reconstitution de Sandostatine Long Acting Repeatable comprend 3 actions cruciales. **Ne pas les respecter peut entraîner une mauvaise administration du médicament.**

- **La trousse d'injection doit atteindre la température ambiante.** Sortez la trousse d'injection du réfrigérateur et laissez-la revenir à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant d'effectuer la reconstitution, mais ne dépassez pas 24 heures.
- Après avoir ajouté la solution de diluant, **assurez-vous que la poudre est entièrement humidifiée** en laissant reposer le flacon pendant 5 minutes.
- Après la période d'humidification, **agitez modérément le flacon** horizontalement pendant au moins 30 secondes **jusqu'à obtention d'une suspension uniforme**. La suspension de Sandostatine Long Acting Repeatable doit impérativement être préparée **juste** avant son administration.

Sandostatine Long Acting Repeatable doit uniquement être administré par une personne spécifiquement formée ayant de l'expérience avec ce médicament.

Étape 1

- Sortez la trousse d'injection de Sandostatine Long Acting Repeatable du réfrigérateur.

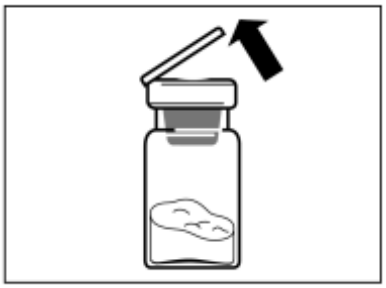
ATTENTION : Il est essentiel de ne commencer le processus de reconstitution qu'une fois que la trousse d'injection a atteint la température ambiante. Laissez reposer la trousse d'injection à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant d'effectuer la reconstitution, mais ne dépassez pas 24 heures.

Remarque : La trousse d'injection peut être remise au réfrigérateur le cas échéant.



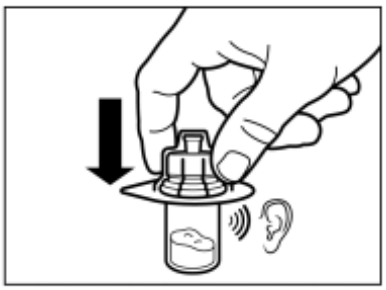
Étape 2

- Retirez l’opercule du flacon et nettoyez le bouchon en caoutchouc à l’aide d’un tampon imbibé d'alcool.

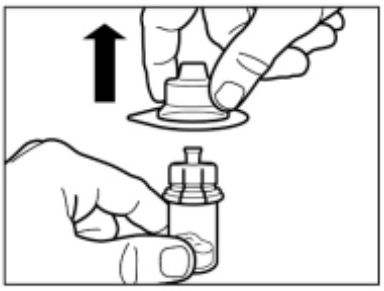


- Enlevez le film de protection de l'emballage thermoformé contenant l'adaptateur pour flacon, mais ne retirez PAS l'adaptateur pour flacon de l'emballage thermoformé.

- Placez l'adaptateur pour flacon sur le flacon en le tenant par l'emballage thermoformé et enfoncez l'adaptateur à fond vers le bas de telle sorte qu'il soit placé, ce que confirme un déclic audible.

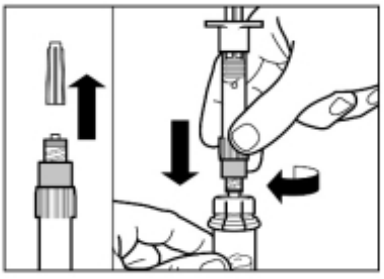


- Soulevez l'emballage thermoformé de l'adaptateur pour flacon d'un mouvement vertical.

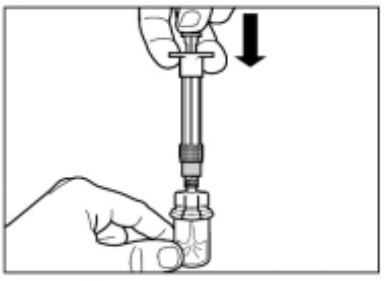


Étape 3

- Retirez le capuchon de la seringue pour injection préremplie de solution vectrice et vissez la seringue sur l'adaptateur pour flacon.



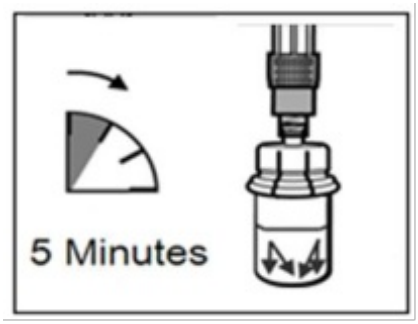
- Enfoncez lentement le piston complètement vers le bas pour transférer toute la solution vectrice dans le flacon.



Étape 4
ATTENTION : Il est essentiel de laisser le flacon reposer pendant 5 minutes pour assurer que le diluent a entièrement humidifié la poudre.

Remarque : Il est normal que le piston remonte parce qu'il peut y avoir une légère surpression dans le flacon.

- Préparez maintenant le patient pour l'injection.

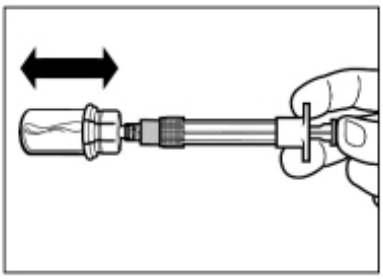


Étape 5

- Après la période d'humidification, vérifiez que le piston est bien enfoncé à fond dans la seringue.

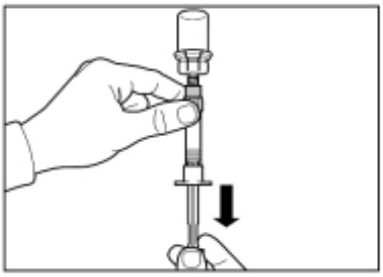
ATTENTION : Maintenez le piston enfoncé et agitez **modérément** le flacon horizontalement **pendant au moins 30 secondes** de manière à mettre la poudre entièrement en suspension (obtention d'une solution laiteuse uniforme).

Si la poudre n'est pas entièrement en suspension, agitez de nouveau le flacon modérément pendant 30 secondes supplémentaires.

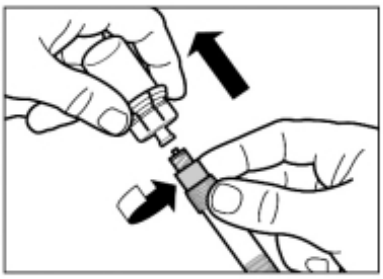


Étape 6

- Nettoyez le site d'injection avec une lingette imbibé d'alcool.
- Retournez la seringue et le flacon, retirez lentement le piston et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.

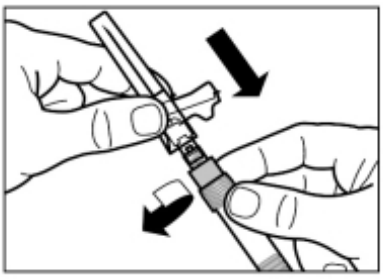


- Dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon.

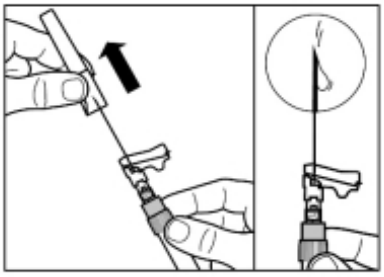


Étape 7

- Vissez l'aiguille de sécurité pour injection sur la seringue.

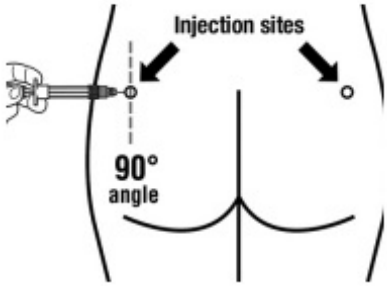


- Agiter à nouveau doucement la seringue pour assurer une suspension laiteuse uniforme.
- Retirez la protection de l'aiguille dans un mouvement rectiligne.
- Tapotez prudemment la seringue pour éliminer toutes les bulles d'air visibles, et expulsez-les de la seringue. *Vérifiez que le site d'injection n'a pas été contaminé.*
- Procédez **immédiatement** à l'étape 8 d'administration au patient. Tout retard d'administration peut entraîner une sédimentation.



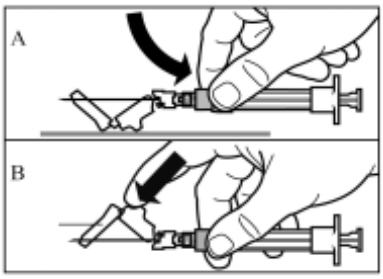
Étape 8

- Sandostatine Long Acting Repeatable ne peut être administré qu'en injection intraglutéale profonde. **Jamais** en intraveineuse.
- Enfoncez entièrement l'aiguille dans le muscle fessier droit ou gauche à un angle de 90° par rapport à la peau.
- Retirez lentement le piston pour vérifier si un vaisseau sanguin n'a pas été ponctionné. Choisissez un autre site d'injection si un vaisseau sanguin a été ponctionné.
- Enfoncez le piston en appliquant une pression constante jusqu'à ce que la seringue soit vide. Retirez l'aiguille du site d'injection après la fin de l'injection et activez le système de sécurité comme décrit à l'**Étape 9** ci-dessous.



Étape 9

- Activez le système de sécurité par-dessus l'aiguille selon l'une des deux méthodes illustrées:
- Soit en appuyant la partie du système de sécurité qui fait charnière sur une surface dure (figure A)
- Soit en poussant du doigt la charnière vers l'avant (figure B)
- Un déclic audible confirme l'activation correcte du mécanisme de sécurité.
- Jetez immédiatement la seringue (dans un récipient pour objets tranchants).





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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandostatine Long Acting Repeatable 20 mg: BE191737 / LU: 1998020007
Sandostatine Long Acting Repeatable 30 mg: BE191685 / LU: 1998020011

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

Date de première autorisation: 24 février 1998
Date de dernier renouvellement: 17 février 2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d'approbation AFMPS: 07/2026