

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Octréotide	37,34 mg
Sous forme d'acétate d'octréotide	41,84 mg
pour un flacon	

La quantité d'octréotide effectivement injectée au patient est de 30 mg.

Excipient à effet notoire : carmellose sodique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée. La poudre est constituée de microsphères.

4. DONNEES 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 thyroïdiens :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Acromégalie

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

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 L.P. 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 L.P., 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 L.P. toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine L.P., 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 L.P., un dosage des taux de GH et d'IGF-1 doit être réalisé tous les 6 mois.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques

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

Il est recommandé de débiter le traitement par Sandostatine L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P., il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine L.P.. 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 L.P. est de 30 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par Sandostatine L.P. dans le but de contrôler la tumeur doit être poursuivi en l'absence de progression tumorale.

Adénomes thyroïdiens

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

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 L.P..

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 L.P. chez l'enfant sont limitées.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

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

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

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

Effets cardiovasculaires

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

Effets sur la vésicule biliaire

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

Métabolisme du glucose

Sandostatine L.P. 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 L.P. 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 L.P. chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

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

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

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

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Sandostatine L.P. (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, terfénaire) doivent être utilisés avec prudence.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à des doses comprises entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine L.P. 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 L.P. 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 L.P., 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 L.P. 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 L.P.

4.8. Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Tableau 1 Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences.
Fréquent :	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées.
Fréquent :	Sensation vertigineuse.
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (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 :	Élévation du taux des transaminases.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Prurit, rash, alopecie.

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

Description de certains effets indésirables

Affections gastro-intestinales

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

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

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, notamment douleur, brûlure, rougeur, hématome, hémorragie, prurit ou œdème, ont été fréquemment rapportées chez les patients recevant un traitement par Sandostatine L.P. 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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Un nombre limité de surdosages accidentels avec Sandostatine L.P. a été rapporté. La dose allait de 100 mg à 163 mg/mois de Sandostatine L.P. Le seul effet indésirable rapporté a été des bouffées de chaleur.

Des cas de patients atteints de cancer recevant des doses de Sandostatine L.P. 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. PROPRIETES 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 provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyroïdienne (TSH) induite par la TRH.

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

Chez les patient acromégales, Sandostatine L.P., 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P. assure un contrôle continu des symptômes liés à l'affection sous-jacente.

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

Tumeurs carcinoïdes

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

VIPomes

La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration d'octréotide permet un 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 tomographie assistée par ordinateur 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 L.P. 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, mais cette baisse peut être de brève durée (2 h env.). 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 L.P. 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 L.P. 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.

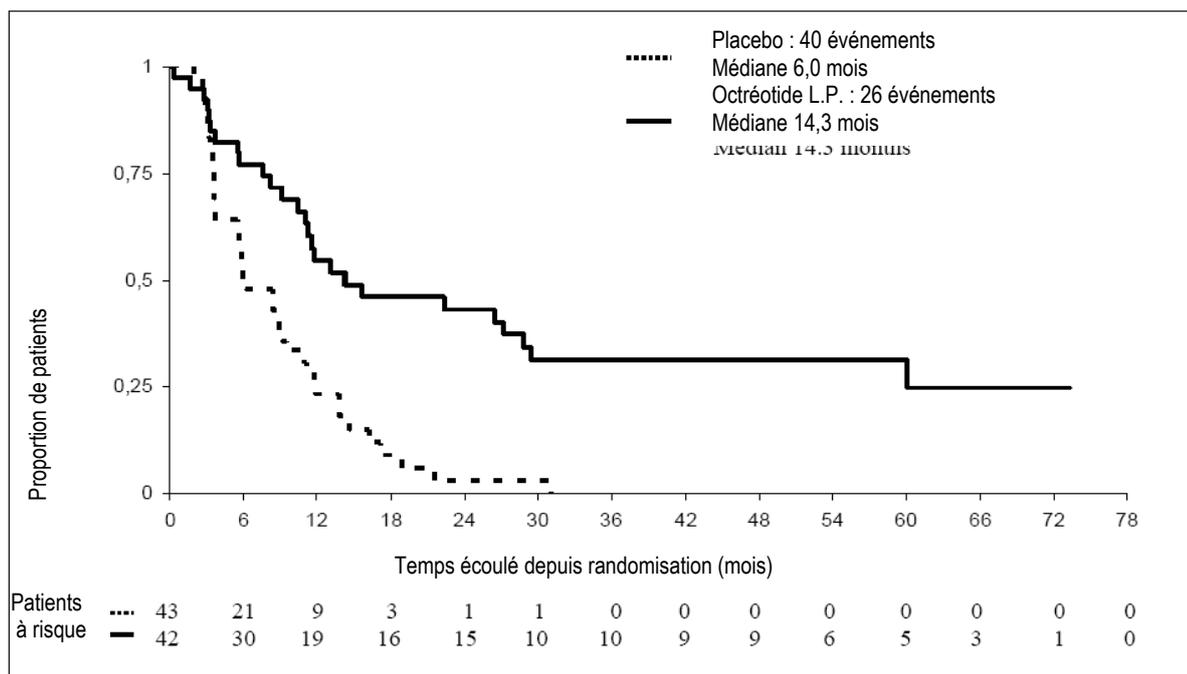
Le critère principal d'évaluation était le temps jusqu'à progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur (TTP : Time To Progression).

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 L.P. et placebo, respectivement (HR = 0,32 ; 95% IC, 0,19 à 0,55 ; p = 0,000015).

Dans la population en intention de traiter « conservatrice » (cITT), dans laquelle, 3 patients ont été censurés à la date de la randomisation, 26 et 40 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 1 : Temps jusqu'à progression (TTP) résultats selon la population analysée

	Événements TTP		TTP médian en mois [IC à 95%]		HR [IC à 95%] Valeur p*
	Sandostatine L.P.	Placebo	Sandostatine L.P.	Placebo	
ITT	26	41	NM	NM	0,32 [IC à 95% : 0,19 à 0,55] ; p = 0,000015).
ITTc	26	40	14,3 [IC à 95% : 11,0 à 28,8]	6,0 [IC à 95% : 3,7 à 9,4]	0,34 [IC à 95% : 0,20 à 0,59] ; p = 0,000072).
PP	19	38	NM	NM	0,24 [IC à 95% : 0,13 à 0,45] ; p = 0,0000036).

NM = non mentionné ; HR : hazard ration ; TTP = délai jusqu'à progression de la tumeur ; ITT = intention de traiter ; ITTc = ITT conservatrice ; PP = per protocole

*Test du logrank stratifié par activité fonctionnelle

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

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

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

La tolérance de Sandostatine L.P. dans cette étude était en accord avec son profil de tolérance connu.

Adénomes hypophysaires thyroïdiques

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection intramusculaire unique de Sandostatine L.P., 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 L.P. 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 L.P..

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 L.P. 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 L.P., 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 L.P. 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 L.P. 40 mg une fois par mois, ont montré des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'octréotide de 1395 ng/L après la première injection et de 2973 ng/L à l'état d'équilibre. Une variabilité interindividuelle importante a été observée.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de 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/fœtotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).

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

6.1. Liste des excipients

Poly (D,L lactide-co-glycolide), mannitol.

Composition du solvant : carmellose sodique, mannitol, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

La suspension doit être injectée seule, sans dilution avec d'autres produits.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : 3 ans.

Après reconstitution : la suspension doit être administrée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25°C et dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière au maximum 24 heures avant l'injection.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est présentée en flacon de verre de 5 mL, fermé par un bouchon de caoutchouc scellé par une capsule d'aluminium.

Le solvant de mise en suspension de la poudre se présente en seringue de verre préremplie fermée par 2 bouchons de caoutchouc (1 à l'avant et 1 côté piston).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La suspension de SANDOSTATINE L.P. doit être préparée immédiatement avant son administration. 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

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

2 - 4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

FRANCE

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

365 109-2 ou 3400936510920 : poudre en flacon (verre) et 2,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre) avec 2 aiguilles.

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

Octréotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Octréotide37,34 mg
Sous forme d'acétate d'octréotide41,84 mg
pour un flacon

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poly (D,L lactide-co-glycolide), mannitol.

Composition du solvant : carmellose sodique, mannitol, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : carmellose sodique

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée.

Boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant et 2 aiguilles.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire profonde

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25°C et dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière au maximum 24 heures avant l'injection.

Après reconstitution : la suspension doit être administrée immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL MALMAISON
FRANCE

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL MALMAISON
FRANCE

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon de poudre (verre), seringue préremplie de solvant (verre).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire profonde

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Boîte de 1 flacon et seringue préremplie avec 2 aiguilles

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

Octréotide

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Sandostatine L.P. 30 mg poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Sandostatine L.P. 30 mg poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?
3. Comment utiliser Sandostatine L.P. 30 mg poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sandostatine L.P. 30 mg poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Sandostatine L.P. est un dérivé synthétique de la somatostatine, substance normalement présente dans l'organisme, et qui diminue l'effet de certaines hormones, comme l'hormone de croissance. L'avantage de Sandostatine L.P. par rapport à la somatostatine est que ce produit est plus puissant et que son effet se maintient plus longtemps.

Indications thérapeutiques

Sandostatine L.P. est utilisé :

- pour traiter l'acromégalie, L'acromégalie est une affection dans laquelle l'organisme fabrique trop d'hormone de croissance. Normalement, l'hormone de croissance contrôle la croissance des tissus, des organes et des os. Un excès d'hormone de croissance entraîne une augmentation de la taille des os et des tissus, essentiellement au niveau des mains et des pieds. Sandostatine L.P. diminue de façon marquée les symptômes de l'acromégalie tels que maux de tête, transpiration excessive, sensation d'engourdissement des mains et des pieds, fatigue et douleurs articulaires. Dans la plupart des cas, la production excessive d'hormone de croissance est due à une

augmentation de la taille de l'hypophyse (adénome hypophysaire) ; le traitement par Sandostatine L.P. peut réduire la taille de l'adénome.

Sandostatine L.P. est utilisé pour traiter les patients atteints d'acromégalie :

- lorsque les autres traitements de l'acromégalie (chirurgie ou radiothérapie) ne sont pas appropriés ou sont inefficaces ;
- après une radiothérapie, pour couvrir la période pendant laquelle la radiothérapie n'a pas atteint son maximum d'efficacité.
- pour soulager les symptômes associés à une production excessive par l'estomac, l'intestin ou le pancréas de certaines hormones et autres substances

Certaines maladies rares de l'estomac, de l'intestin ou du pancréas sont responsables d'une production excessive de certaines hormones et d'autres substances naturelles. Cela perturbe l'équilibre hormonal naturel de l'organisme, ce qui entraîne divers symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeurs cutanées, diarrhée, baisse de la pression artérielle, éruption cutanée et perte de poids. Le traitement par Sandostatine L.P. aide à contrôler ces symptômes.

- pour le traitement des tumeurs neuroendocrines situées dans l'intestin (par ex. : dans l'appendice, l'intestin grêle ou le côlon)

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares qui peuvent être situées dans différentes parties du corps. Sandostatine L.P. est également utilisé pour contrôler la croissance de ces tumeurs lorsqu'elles sont situées dans l'intestin (par ex. : appendice, intestin grêle ou colon).

- pour traiter les tumeurs hypophysaires qui produisent trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH). Trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) entraîne une hyperthyroïdie. Sandostatine L.P. est utilisé pour traiter les personnes atteintes de tumeurs hypophysaires qui produisent trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) :

- lorsque d'autres types de traitement (chirurgie ou radiothérapie) ne conviennent pas ou n'ont pas fonctionnés ;
- après radiothérapie, pour couvrir la période transitoire jusqu'à ce que la radiothérapie soit pleinement efficace.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Suivez attentivement toutes les instructions données par votre médecin. Elles peuvent différer des informations mentionnées dans cette notice.

Veuillez lire les explications suivantes avant d'utiliser Sandostatine L.P.

Contre-indications

N'utilisez jamais Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée :

- si vous êtes allergique à l'octréotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Sandostatine L.P. :

- si vous savez que vous avez actuellement ou avez eu par le passé des calculs biliaires ; parlez-en à votre médecin, car une utilisation prolongée de Sandostatine L.P. peut favoriser la formation de calculs biliaires. Votre médecin pourra décider de contrôler votre vésicule biliaire régulièrement.

- si vous savez que vous êtes diabétique, car Sandostatine L.P. peut modifier vos taux de sucre dans le sang. Si vous êtes diabétique, vos taux de sucre doivent être contrôlés régulièrement.
- si vous avez eu dans le passé une carence en vitamine B12, votre médecin pourra décider de contrôler votre taux de vitamine B12 régulièrement.

Bilans et contrôles

Si vous êtes traité(e) par Sandostatine L.P. pendant une période prolongée, votre médecin pourra décider de contrôler le fonctionnement de votre thyroïde régulièrement.

Votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie.

Enfants

Les données relatives à l'utilisation de Sandostatine L.P. chez l'enfant sont limitées.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et Sandostatine L.P.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou êtes susceptible d'utiliser tout autre médicament.

Vous pourrez généralement continuer à prendre vos autres médicaments pendant votre traitement par Sandostatine L.P.. Cependant, des modifications de l'effet de certains médicaments, tels que la cimétidine, la ciclosporine, la bromocriptine, la quinidine et la terfénaire ont été rapportées au cours du traitement par Sandostatine L.P.

Si vous prenez un médicament pour contrôler votre tension artérielle (par ex. un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique) ou un médicament destiné à contrôler l'équilibre hydro-électrolytique, votre médecin pourra être amené à adapter la dose que vous devez prendre.

Si vous êtes diabétique, votre médecin pourra être amené à adapter votre dose d'insuline.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Sandostatine L.P. ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ce traitement est vraiment indispensable.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

N'allaites pas pendant le traitement par Sandostatine L.P.. On ne sait pas si Sandostatine L.P. passe dans le lait maternel.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sandostatine L.P. n'a aucune influence ou qu'une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables que vous pourriez ressentir au cours du

traitement par Sandostatine L.P., tels que des maux de tête et de la fatigue, pourraient diminuer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sandostatine L.P. contient du carmellose sodique (sodium). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml de solution, c'est-à-dire qu'il ne contient pratiquement pas de sodium.

3. COMMENT UTILISER SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?

Instructions pour un bon usage

Sandostatine L.P. doit toujours être administré en injection dans le muscle fessier. En cas d'administrations répétées, les injections doivent être effectuées alternativement dans les muscles fessiers droit et gauche.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Sans objet

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus de Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée que vous n'auriez dû

Aucune réaction pouvant mettre en jeu la vie du patient n'a été déclarée après un surdosage de Sandostatine L.P.

Les symptômes d'un surdosage sont les suivants : bouffées de chaleur, besoin fréquent d'uriner, fatigue, dépression, anxiété et manque de concentration.

Si vous pensez subir les effets d'un surdosage et ressentez ces symptômes, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez d'utiliser Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

Si vous oubliez une injection, il est recommandé de la faire faire dès que vous vous en rendez compte, puis de continuer le traitement comme prévu. Un retard de quelques jours pour l'injection d'une dose ne sera pas néfaste, mais certains symptômes pourraient réapparaître temporairement le temps que vous repreniez les injections.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez d'utiliser Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

Si vous interrompez votre traitement par Sandostatine L.P., les symptômes peuvent réapparaître. Par conséquent, vous ne devez pas arrêter d'utiliser Sandostatine L.P. à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Calculs biliaires, entraînant une douleur brutale dans le dos.
- Taux de sucre dans le sang trop élevé.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Thyroïde insuffisamment active (hypothyroïdie) entraînant une modification du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids ; fatigue, sensation de froid, ou gonflement de la gorge.
- Résultats anormaux lors des contrôles du fonctionnement de la thyroïde.
- Inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ; les symptômes peuvent inclure une douleur abdominale en haut à droite, de la fièvre, des nausées, un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse).
- Taux de sucre dans le sang trop faible.
- Altération de la tolérance au glucose.
- Rythme cardiaque lent.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Soif, faible quantité d'urines, urines foncées, sécheresse et rougeur de la peau.
- Rythme cardiaque rapide.

Autres effets indésirables graves

- Réactions d'hypersensibilité (allergie), notamment éruption cutanée.
- Anaphylaxie : type de réaction allergique entraînant des difficultés à respirer et des vertiges.
- Inflammation du pancréas (pancréatite) ; les symptômes peuvent inclure une douleur soudaine en haut de l'abdomen, des nausées, des vomissements et des diarrhées.
- Inflammation du foie (hépatite) ; les symptômes sont notamment un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, un sentiment général de malaise, des démangeaisons et des urines claires.
- Rythme cardiaque irrégulier.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Ils sont généralement sans gravité et ont tendance à disparaître au cours du traitement.

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Diarrhée.
- Douleurs abdominales.
- Nausées.
- Constipation.
- Flatulences (gaz).
- Céphalées.
- Douleur localisée au site d'injection.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Inconfort au niveau de l'estomac après les repas (dyspepsie).
- Vomissements.
- Sensation de plénitude de l'estomac.
- Selles grasses.
- Selles molles.
- Selles décolorées.
- Sensation vertigineuse.
- Perte d'appétit.
- Résultats anormaux lors des contrôles du fonctionnement du foie.
- Chute de cheveux.
- Essoufflement.

- Faiblesse.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas +25°C et dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière au maximum 24 heures avant l'injection.

Après reconstitution, ce médicament doit être administrée immédiatement.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient Sandostatine L.P. 20 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

La substance active est :

Octréotide.....	37,34 mg
sous forme d'acétate d'octréotide.....	41,84 mg

pour un flacon.

Les autres composants sont :

Poly (D,L lactide co-glycolide), mannitol.

Composition du solvant : carmellose sodique, mannitol, eau pour préparations injectables.

Forme pharmaceutique et contenu

Aspect de Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'un flacon de poudre et d'une seringue préremplie de solvant.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Dose de Sandostatine L.P. 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée à utiliser

Acromégalie

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

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 L.P. peut être augmentée à 30 mg administrée toutes les 4 semaines. Si trois mois plus tard, les concentrations de GH et d'IGF-1 ne sont pas suffisamment contrôlées par l'administration de 30 mg de Sandostatine L.P., la dose peut 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 L.P.

toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine L.P., il est recommandé une surveillance stricte des valeurs sériques de GH et d'IGF-1 et de l'évolution clinique.

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

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques

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

Il est recommandé de débiter le traitement par Sandostatine L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P. 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 L.P., il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine L.P. 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 L.P. est de 30 mg toutes les 4 semaines. Le traitement par Sandostatine L.P. dans le but de contrôler les tumeurs doit être poursuivi en l'absence de progression tumorale.

Adénomes thyroïdiens

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

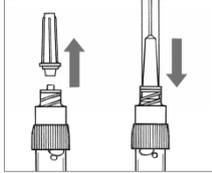
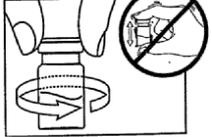
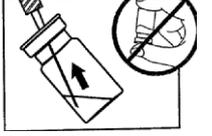
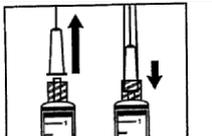
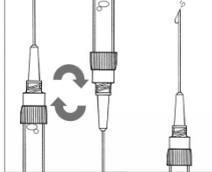
Instructions relatives à l'administration de Sandostatine L.P

Mode d'emploi

La suspension de Sandostatine L.P. doit être préparée immédiatement avant son administration.

Suivre attentivement les instructions concernant la manipulation détaillée ci-après :

	Sortir le conditionnement (renfermant le flacon et la seringue préremplie de solvant) du réfrigérateur de façon à laisser le produit revenir à température ambiante.
	Retirer la capsule du flacon contenant la poudre de Sandostatine L.P. S'assurer que la poudre est située dans le bas du flacon en tapotant légèrement celui-ci afin de permettre une humidification totale de la poudre.

	<p>Retirer le capuchon de la seringue préremplie. Monter une des aiguilles fournies sur la seringue préremplie, comme indiqué sur le schéma.</p>
	<p>Désinfecter le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé. S'assurer à nouveau que la poudre est située dans le bas du flacon en tapotant légèrement celui-ci. Ensuite, traverser le centre du bouchon de caoutchouc du flacon contenant la poudre avec l'aiguille de la seringue préremplie.</p>
	<p>Sans agiter la poudre de Sandostatine L.P., injecter doucement et lentement le solvant dans le flacon en le faisant couler le long des parois. Retirer la seringue du flacon.</p>
	<p>Ne pas remuer le flacon tant que le solvant n'a pas totalement humidifié la poudre de Sandostatine L.P. (environ 2 à 5 minutes). Vérifier que la poudre est bien totalement humidifiée avant les étapes suivantes (absence d'agglomérats de poudre sèche), y compris au-dessous du flacon, sans agiter ni retourner le flacon.</p>
	<p>Seulement après totale humidification de la poudre, soulever le flacon et le faire tourner modérément afin d'obtenir une suspension homogène (ceci peut prendre de 30 à 60 secondes). Ne pas agiter, ni retourner le flacon afin d'éviter la prise en masse ou la floculation du produit, rendant celui-ci inutilisable.</p>
	<p>Immédiatement après avoir préparé la suspension, traverser le bouchon du flacon avec l'aiguille. Le biseau de l'aiguille dirigé vers le bas et le flacon incliné à environ 45 degrés, aspirer doucement la suspension contenue dans le flacon. Ne pas retourner le flacon lors du remplissage de la seringue car cela pourrait modifier la quantité aspirée. Le flacon comporte un suremplissage. De ce fait, il est normal qu'un peu de suspension reste au fond et sur les parois du flacon.</p>
	<p>Changer immédiatement d'aiguille.</p>
	<p>Retourner doucement la seringue autant de fois que nécessaire de façon à maintenir une suspension homogène. Assurez-vous que la suspension soit homogène avant son injection. Juste avant l'injection retournez une dernière fois la seringue, éliminer l'air de la seringue.</p>

	<p>Désinfecter le point d'injection avec un tampon alcoolisé. Piquer l'aiguille et procéder à une aspiration pour vérifier qu'un vaisseau n'a pas été pénétré. Injecter immédiatement en injection I.M. profonde, en maintenant une pression modérée et constante.</p>
	<p>Sandostatine L.P. doit être administrée par voie I.M. profonde, NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE I.V.</p> <p>Si la piqûre a touché un vaisseau sanguin (vérifié par aspiration), changer de point d'injection en utilisant une nouvelle aiguille. Si l'aiguille se bouche, en changer et prendre une aiguille de diamètre au moins équivalent.</p>

Autres

Sans objet