

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr SANDOSTATIN<sup>MD</sup>**

Octréotide injectable

Octréotide (sous forme d'acétate) à 50 mcg/mL, 100 mcg/mL, 200 mcg/mL

Solution pour injection sous-cutanée ou perfusion intraveineuse

**Pr SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>**

Octréotide pour suspension injectable

Poudre d'octréotide (sous forme d'acétate) à 10 mg, 20 mg, 30 mg par flacon

Injection intramusculaire

Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine (H01CB02)

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval, Québec  
H9S 1A9  
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :  
6 juin 1989  
Date de révision :  
19 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247160

SANDOSTATIN et LAR sont des marques déposées.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique	2020-11
--	---------

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	6
On ne dispose pas de renseignements sur ce médicament concernant la population gériatrique. ....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Reconstitution .....	9
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée.....	15
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>16</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>17</b>
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes .....	21
7.1.2 Allaitement .....	22
7.1.3 Enfants.....	22
7.1.4 Personnes âgées .....	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>22</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	22
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	22

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	30
8.5	Effets indésirables observés après la mise sur le marché	32
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>32</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	32
9.4	Interactions médicament-médicament	33
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	33
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>34</b>
10.1	Mode d'action	34
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique	34
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b>	<b>36</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES</b>		<b>37</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES</b>	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>37</b>
14.4	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	37
14.5	Résultats de l'étude	38
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b>	<b>41</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b>		<b>51</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b>		<b>60</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

#### ***SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion***

##### **Généralités**

Le traitement par SANDOSTATIN (acétate d'octréotide) est indiqué pour maîtriser les symptômes chez les patients ayant des tumeurs carcinoïdes métastatiques et des tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes) de même que chez les patients atteints d'acromégalie.

Les données dont on dispose à l'heure actuelle ne permettent pas d'affirmer que SANDOSTATIN diminue la taille des métastases ni qu'il en ralentit la croissance ou l'évolution.

SANDOSTATIN est de plus indiqué pour prévenir les complications chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique à haut risque.

SANDOSTATIN est également indiqué dans le traitement d'urgence des hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose et dans la prévention des récurrences hémorragiques. SANDOSTATIN est utilisé en association avec des interventions précises telles que la sclérothérapie endoscopique.

##### **Tumeurs carcinoïdes**

SANDOSTATIN est indiqué dans le traitement symptomatique des tumeurs carcinoïdes métastatiques. Il supprime ou inhibe la diarrhée grave et les bouffées vasomotrices associées à ces tumeurs.

##### **Tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes)**

SANDOSTATIN est indiqué dans le traitement de la diarrhée aqueuse et abondante qui accompagne les tumeurs sécrétant des peptides vasoactifs intestinaux (VIP). Des améliorations notables ont été observées dans l'état général des patients qui étaient réfractaires aux traitements. En outre, le traitement par SANDOSTATIN produit une amélioration des anomalies des électrolytes (p. ex., l'hypokaliémie), ce qui permet souvent de diminuer l'administration de suppléments hydroélectrolytiques.

##### **Acromégalie**

SANDOSTATIN vise à réduire les taux sanguins d'hormone de croissance et d'IGF-1 (somatomédine C), notamment chez les patients acromégales qui ne répondent pas à l'exérèse chirurgicale, à l'irradiation hypophysaire ni à l'administration de mésylate de bromocriptine aux doses maximales ou chez qui ces traitements sont contre-indiqués.

Étant donné que les effets de l'irradiation hypophysaire peuvent prendre plusieurs années à se manifester pleinement, il peut être avantageux d'instaurer, dans l'intervalle, un traitement d'appoint à l'aide de SANDOSTATIN en vue de réduire les taux sanguins d'hormone de croissance et d'IGF-1.

On observe une diminution du taux d'hormone de croissance (GH), significative du point de vue clinique (50 % ou plus), chez la plupart des patients; dans environ la moitié des cas, on obtient une normalisation des taux plasmatiques de GH (< 5 mcg/L).

Dans la plupart des cas, SANDOSTATIN réduit de façon significative les symptômes cliniques de la maladie tels que les céphalées, l'œdème de la peau et des tissus mous, l'hyperhidrose, l'arthralgie et la paresthésie. Chez les patients porteurs d'un adénome hypophysaire volumineux,

le traitement par SANDOSTATIN peut donner lieu à une réduction de la masse tumorale.

### **Prévention des complications des chirurgies pancréatiques**

SANDOSTATIN inhibe la sécrétion pancréatique exocrine basale et stimulée et, administré au cours des périodes périopératoire et postopératoire chez les patients devant subir une chirurgie pancréatique à haut risque, réduit l'incidence et la gravité des complications postopératoires types (p. ex., fistule pancréatique, abcès et septicémie secondaire et pancréatite aiguë postopératoire).

### **Hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes**

Chez les patients qui présentent des hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes secondaires à une cirrhose, l'administration de SANDOSTATIN associée à une intervention particulière (p. ex., la sclérothérapie) permet une meilleure maîtrise des hémorragies et des récurrences hémorragiques précoces, diminue le besoin de transfusions et améliore la survie à 5 jours.

### ***SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)***

#### **Acromégalie**

SANDOSTATIN LAR est indiqué chez les patients acromégales dont l'état est maîtrisé adéquatement au moyen de SANDOSTATIN administré par voie sous-cutanée, y compris dans le cas de ceux chez qui la chirurgie, la radiothérapie et les agonistes de la dopamine ne conviennent pas ou sont inefficaces. Le produit peut aussi être utilisé dans l'intervalle précédant la manifestation des pleins effets de la radiothérapie (voir la section 4 : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez la plupart des patients, SANDOSTATIN LAR réduit de façon marquée les symptômes cliniques de la maladie, dont les céphalées, la transpiration, la paresthésie, la fatigue, l'ostéoarthralgie et le syndrome du canal carpien.

#### **Tumeurs carcinoïdes**

SANDOSTATIN LAR est indiqué dans le traitement de la diarrhée grave et des bouffées vasomotrices associées aux tumeurs carcinoïdes chez les patients dont les symptômes sont adéquatement maîtrisés par SANDOSTATIN administré par voie sous-cutanée.

#### **Tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes)**

SANDOSTATIN LAR est indiqué dans le traitement de la diarrhée aqueuse et abondante qui accompagne les tumeurs sécrétant des peptides vasoactifs intestinaux (VIP) chez les patients dont les symptômes sont adéquatement maîtrisés par SANDOSTATIN administré par voie sous-cutanée.

Chez les patients ayant une tumeur carcinoïde ou un VIPome, l'effet de SANDOSTATIN LAR sur le volume et la croissance de la tumeur n'a pas été déterminé. Chez les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ou d'un VIPome, l'effet de SANDOSTATIN LAR sur l'apparition de métastases reste à confirmer.

### **1.1 Enfants**

Enfants (entre la naissance et 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 7 : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants).

## 1.2 Personnes âgées

On ne dispose pas de renseignements sur ce médicament concernant la population gériatrique.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

SANDOSTATIN et SANDOSTATIN LAR (acétate d'octréotide) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ». **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### 4.1 Considérations posologiques

Tous les produits pour emploi parentéral doivent être inspectés à l'œil nu avant d'être administrés, afin de détecter la présence de particules ou tout changement de couleur. **Le médicament ne doit pas être utilisé s'il présente des particules et/ou un changement de couleur.**

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### ***SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion***

L'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée est recommandée dans la plupart des cas pour maîtriser les symptômes. Des bolus en injections intraveineuses ont été utilisés dans des situations d'urgence. Il faut éviter les injections multiples au même endroit sur une courte période. La dose initiale de 50 mcg est administrée par voie sous-cutanée 1 ou 2 fois par jour. Par la suite, le nombre d'injections et la dose peuvent être augmentés progressivement en fonction de la tolérance du patient, de la réponse clinique et des effets du médicament sur les concentrations d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique). Des renseignements posologiques destinés aux patients figurent à la page suivante pour chaque type de tumeurs. Le médicament est généralement administré 2 ou 3 fois par jour.

- **Tumeurs carcinoïdes**

La posologie quotidienne recommandée de SANDOSTATIN au cours des 2 premières semaines de traitement est de 100 à 600 mcg par jour, répartis en 2 à 4 injections (la dose quotidienne moyenne est de 300 mcg). Au cours des études cliniques, la dose quotidienne d'entretien médiane était de 450 mcg environ, mais des bienfaits cliniques et biologiques ont été observés chez certains patients avec des doses aussi faibles que 50 mcg par jour. Cependant, des doses allant jusqu'à 1500 mcg par jour étaient nécessaires chez d'autres sujets. Les données sur l'emploi de doses supérieures à 750 mcg par jour demeurent restreintes. En l'absence de réponse bénéfique, le traitement par SANDOSTATIN ne doit pas être prolongé plus d'une semaine.

- **VIPomes**

Des doses quotidiennes de 200 à 300 mcg, réparties en 2 à 4 injections, sont recommandées au cours des 2 premières semaines de traitement (plage thérapeutique : 150 à 750 mcg) pour maîtriser les symptômes associés à ce genre de tumeur. La posologie doit être adaptée individuellement jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique, mais des doses supérieures à 450 mcg par jour ne sont généralement pas nécessaires.

- **Acromégalie**

La posologie quotidienne recommandée de SANDOSTATIN au début du traitement est de 100 à 300 mcg, 2 ou 3 fois par jour. La posologie peut être modifiée selon l'évaluation mensuelle des taux de GH et d'IGF-1 (somatomédine C) et des symptômes, et selon la tolérabilité. Chez la plupart des patients, la dose optimale quotidienne est de 200 à 300 mcg par jour. On ne doit pas administrer une dose supérieure à 1500 mcg.

Si les taux de GH et d'IGF-1 ne diminuent pas de façon suffisante et si on n'observe aucune amélioration des symptômes au cours des 3 mois qui suivent le début du traitement par SANDOSTATIN, on doit cesser la prise de ce médicament (voir la section 7 : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

- **Prévention des complications des chirurgies pancréatiques**

La dose quotidienne recommandée est de 100 mcg, 3 fois par jour, administrée par voie sous-cutanée pendant 7 jours consécutifs à compter du jour même de l'intervention (au moins une heure avant la laparotomie).

- **Hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques**

La dose recommandée de SANDOSTATIN est de 25 mcg/h, en perfusion intraveineuse continue pendant 48 heures. Si le risque de récurrences hémorragiques est élevé, la perfusion doit être maintenue pendant au plus 5 jours.

Le contenu de l'ampoule ou du flacon multidoses doit être dilué dans une solution physiologique salée immédiatement avant l'emploi. Le volume de dilution dépend du mode de perfusion utilisé et doit être adapté de façon à assurer une perfusion continue de SANDOSTATIN à la vitesse recommandée. Une fois diluée, la solution doit être utilisée dans les 24 heures. On doit jeter toute portion inutilisée.

Comme pour tous les médicaments destinés à l'usage parentéral, la solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin de vérifier qu'elle est limpide et exempte de particules, et qu'il n'y a pas de décoloration, précipitation ni fuite, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification.

***SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)***

SANDOSTATIN LAR doit être administré par injection profonde dans les muscles fessiers. Le point d'injection dans les muscles fessiers doit alterner entre le côté gauche et le côté droit.

SANDOSTATIN LAR ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé. **Ne pas injecter directement le diluant sans l'avoir d'abord mélangé à la suspension.** Il importe de suivre étroitement les directives de préparation fournies dans l'emballage. SANDOSTATIN LAR doit être administré dans le muscle fessier immédiatement après avoir été mélangé, et ce, à intervalles de 4 semaines. Il n'est pas recommandé d'espacer de plus de 4 semaines les doses de SANDOSTATIN LAR, parce qu'on ne dispose pas de données adéquates permettant de déterminer s'il est possible de maîtriser de façon satisfaisante l'état des patients soumis à un tel schéma thérapeutique. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le deltoïde en raison du profond inconfort au point d'injection que cela pourrait occasionner. **SANDOSTATIN LAR ne devrait jamais être administré par voie intraveineuse ou sous cutanée.** Les schémas posologiques ci-après sont recommandés.

- **Acromégalie**

Dans le cas des patients dont l'état est maîtrisé par l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée, il est recommandé d'amorcer le traitement par SANDOSTATIN LAR à raison de

20 mg à intervalles de 4 semaines pendant 3 mois. On peut instaurer le traitement par SANDOSTATIN LAR le lendemain de la dernière dose de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée. L'adaptation posologique doit être fonction des concentrations sériques d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 (somatomédine C), ainsi que des symptômes cliniques.

Dans le cas des patients dont les symptômes cliniques et les paramètres biochimiques (GH, IGF-1) ne sont toujours pas parfaitement maîtrisés après 3 mois, les concentrations de GH dépassant toujours 2,5 mcg/L, on peut porter la dose à 30 mg toutes les 4 semaines.

Dans le cas des patients dont les concentrations sériques d'IGF-1 demeurent normales et dont les concentrations sériques de GH demeurent inférieures à 1 mcg/L, et dont la plupart des symptômes et des signes réversibles d'acromégalie ont disparu après 3 mois de traitement par la dose de 20 mg, on peut administrer SANDOSTATIN LAR à raison de 10 mg toutes les 4 semaines. Cela dit, on recommande de surveiller étroitement les concentrations sériques de GH et d'IGF-1 de même que les signes et les symptômes cliniques chez les patients soumis à cette faible dose de SANDOSTATIN LAR.

Dans le cas des patients pour qui la chirurgie, la radiothérapie et les agonistes de la dopamine ne conviennent pas, il est recommandé de faire un court essai à l'aide de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée afin d'évaluer la réponse du patient au médicament et la tolérabilité générale de l'octréotide avant d'entreprendre un traitement par SANDOSTATIN LAR selon les modalités décrites précédemment. On peut faire de même dans l'intervalle précédant la manifestation des pleins effets de la radiothérapie.

- **Tumeurs carcinoïdes et VIPomes**

Les patients qui ne reçoivent pas déjà SANDOSTATIN par voie sous-cutanée devraient d'abord entreprendre un traitement à l'aide de ce médicament. La posologie quotidienne suggérée au cours des 2 premières semaines de traitement est de 100 à 600 mcg par jour, répartis en 2 à 4 injections (la dose quotidienne moyenne est de 300 mcg). Cependant, des doses allant jusqu'à 1500 mcg par jour peuvent être nécessaires chez certains sujets. La dose quotidienne suggérée dans les cas de VIPome varie de 200 à 300 mcg, répartis en 2 à 4 injections (éventail de 150 à 750 mcg). La posologie peut être adaptée individuellement jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés, mais des doses supérieures à 450 mcg par jour ne sont généralement pas nécessaires.

Il convient de poursuivre l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée pendant au moins 2 semaines. Par la suite, les patients qui répondent à l'octréotide sous forme d'acétate et tolèrent bien le médicament peuvent passer à SANDOSTATIN LAR selon le schéma posologique décrit ci-dessous.

Les patients qui reçoivent SANDOSTATIN par voie sous-cutanée peuvent passer à SANDOSTATIN LAR à raison de 20 mg par voie intramusculaire à intervalles de 4 semaines pendant 2 mois. L'injection devrait se faire tantôt dans le muscle fessier gauche, tantôt dans le muscle fessier droit pour éviter toute irritation. Comme les taux sériques d'octréotide mettent un certain temps avant d'atteindre les concentrations thérapeutiques efficaces par suite de la première injection de SANDOSTATIN LAR, il convient de poursuivre l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée pendant au moins 2 semaines à la même dose qu'auparavant chez les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ou d'un VIPome, sans quoi on risque d'assister à une exacerbation des symptômes. Il peut se révéler nécessaire de poursuivre ce schéma thérapeutique jusqu'à 3 à 4 semaines chez certains patients.

Dans le cas des patients dont les symptômes ne sont toujours pas parfaitement maîtrisés après 2 mois à la dose de 20 mg, on peut porter la dose de SANDOSTATIN LAR à 30 mg toutes les 4 semaines. Dans le cas des patients dont l'état est bien maîtrisé par la dose de 20 mg, on peut



ramener celle-ci à 10 mg à titre d'essai. Si les symptômes réapparaissent, la dose devrait être de nouveau portée à 20 mg toutes les 4 semaines. Il n'est toutefois pas recommandé d'entreprendre le traitement à la dose de 10 mg, étant donné que les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide sont atteintes plus rapidement à la dose de 20 mg.

Il n'est pas recommandé d'administrer des doses supérieures à 30 mg. Il n'existe en effet aucune donnée sur l'utilité de telles doses.

Même si leurs symptômes sont en général bien maîtrisés, les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ou d'un VIPome connaissent souvent une exacerbation périodique de leurs symptômes (qu'ils soient traités à l'aide de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou de SANDOSTATIN LAR). Dans un tel cas, il est possible d'administrer SANDOSTATIN par voie sous-cutanée pendant quelques jours à la dose prescrite avant le passage à SANDOSTATIN LAR, le temps que les symptômes soient de nouveau maîtrisés.

*Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.*

### 4.3 Reconstitution

#### Produits parentéraux :

**Solution pour perfusion intraveineuse continue :** Le contenu de l'ampoule ou du flacon multidoses doit être dilué dans une solution physiologique salée immédiatement avant l'emploi. Le volume de dilution dépend du mode de perfusion utilisé et doit être adapté de façon à assurer une perfusion continue de SANDOSTATIN à une vitesse de 25 mcg/h. Le tableau ci-dessous fournit des exemples de volumes de dilution pouvant être employés.

SANDOSTATIN			Volume de la solution physiologique	Volume approx. disponible mL	Concentration nominale mcg/mL	Débit de perfusion mL/h (mcg/h)
Concentration mcg/mL	Format mL	Volume mL				
500	1	1	49	50	10	2,5 (25)
200	5	2,5	47,5	50	10	2,5 (25)
200	5	3	93	96	6,25	4 (25)

Comme pour tous les médicaments destinés à l'usage parentéral, la solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin de vérifier qu'elle est limpide et exempte de particules, et qu'il n'y a pas de décoloration, précipitation ni fuite, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification.

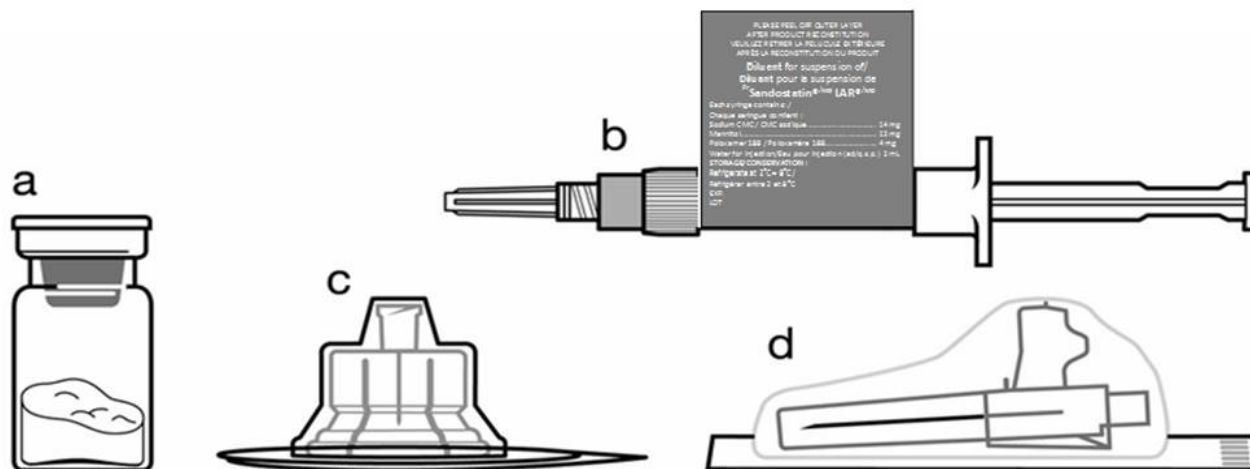
SANDOSTATIN dilué dans une solution physiologique salée demeure stable pendant 24 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante. On doit jeter toute portion inutilisée.

L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans des solutions de nutrition parentérale totale. Il n'est généralement pas recommandé de mélanger l'octréotide à d'autres médicaments dans le même sac ou la même tubulure de perfusion. Des incompatibilités physiques ont été observées (p. ex., avec le pantoprazole).

## 4.4 Administration

### Préparation de SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)

SANDOSTATIN LAR est offert en trousse contenant :




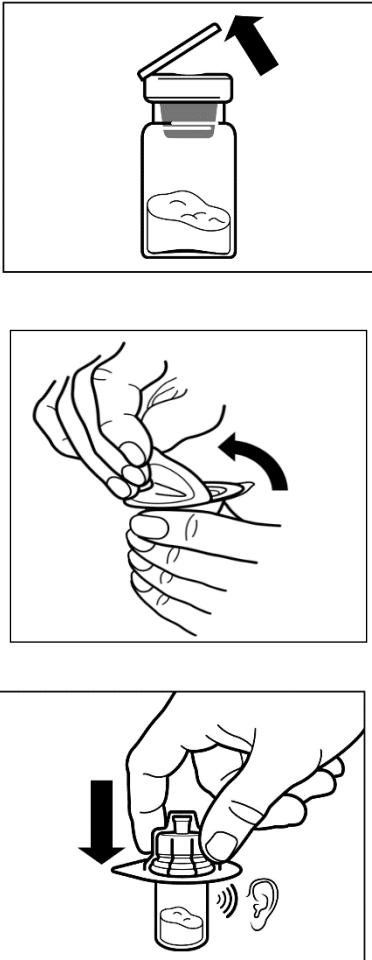
- 1 flacon de SANDOSTATIN LAR contenant 10, 20 ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate) pour suspension injectable
- 1 seringue préremplie contenant le diluant (montrant l'étiquette extérieure détachable)
- 1 adaptateur de flacon pour la reconstitution du produit
- 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19 ; 1,5 po)
- 1 brochure d'instructions


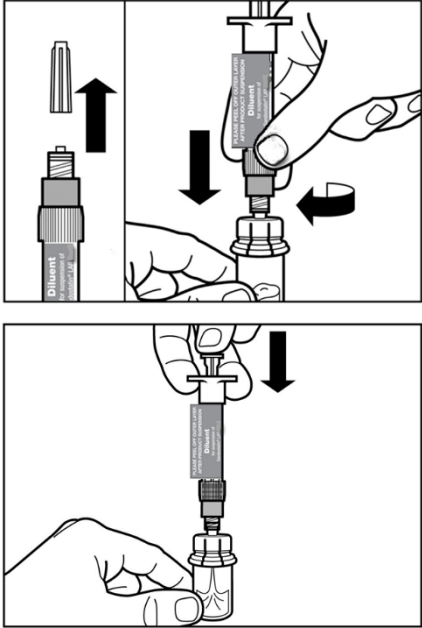
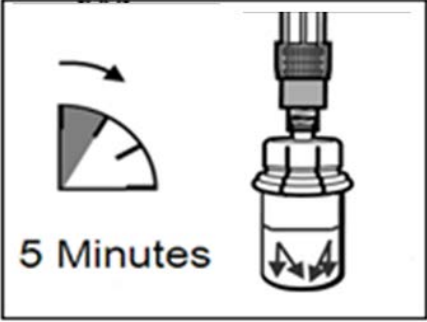
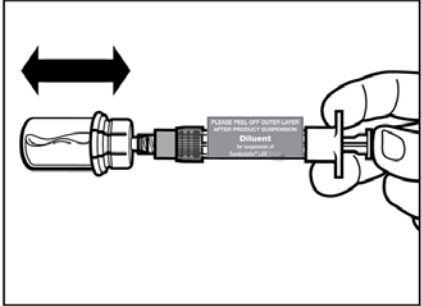
Les instructions ci-après doivent être suivies à la lettre afin d'assurer la reconstitution appropriée de SANDOSTATIN LAR avant son injection profonde dans le muscle fessier.

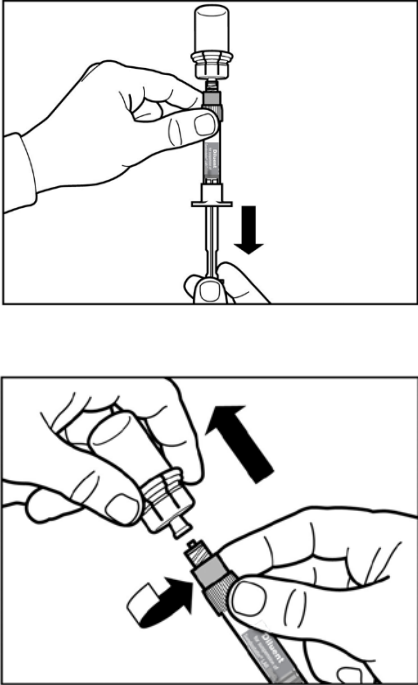
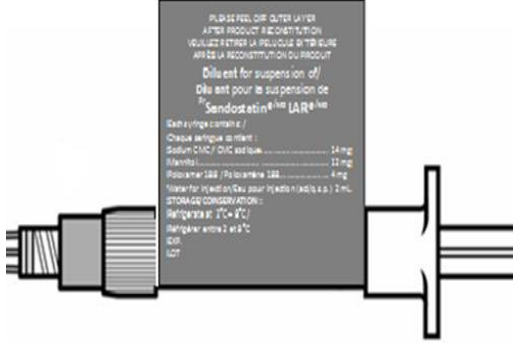
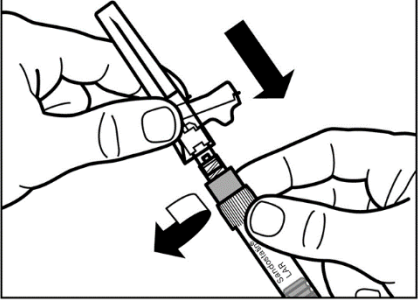
La reconstitution de SANDOSTATIN LAR comporte 3 étapes critiques. **Le médicament pourrait ne pas être délivré de manière appropriée si ces étapes ne sont pas suivies.**

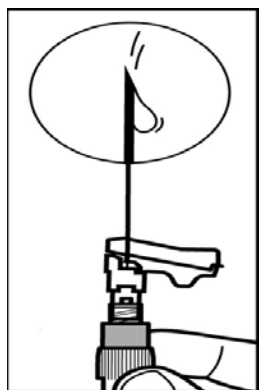
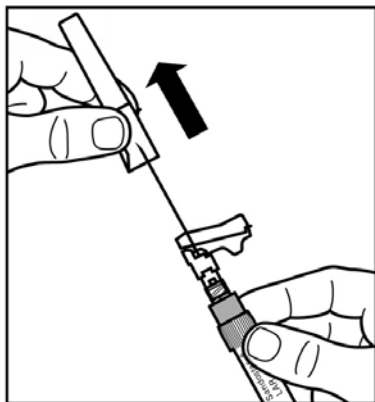
- **La trousse doit atteindre la température ambiante.** Avant de procéder à la reconstitution, sortir la trousse du réfrigérateur et la laisser reposer à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais sans dépasser 24 heures.
- **Après avoir ajouté le diluant, assurer la saturation complète de la poudre en laissant reposer le flacon** durant au moins 5 minutes.
- Après saturation, **agiter modérément le flacon** à l'horizontale durant au moins 30 secondes, **jusqu'à l'obtention d'une suspension uniforme.** La suspension SANDOSTATIN LAR ne doit être préparée qu'**immédiatement** avant d'être administrée. Comme pour tous les médicaments destinés à l'usage parentéral, la solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin qu'on vérifie qu'elle est limpide et exempte de particules, et qu'il n'y a pas d'agglomération ni de décoloration. Jeter tout produit défectueux.

SANDOSTATIN LAR ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé.

	<p><b>Étape 1</b></p> <p>Retirer la trousse SANDOSTATIN LAR de son lieu d'entreposage réfrigéré.</p> <p><b>ATTENTION : Il est essentiel d'attendre que la trousse ait atteint la température ambiante avant d'entamer le processus de reconstitution. Laisser reposer la trousse à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais sans dépasser 24 heures, avant la reconstitution.</b></p>
	<p><b>Étape 2</b></p> <p>Enlever le capuchon de plastique du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.</p> <p>Enlever la pellicule recouvrant l'emballage de l'adaptateur de flacon, mais <b>LAISSER</b> l'adaptateur dans son emballage.</p> <p>Prendre l'adaptateur toujours dans son emballage et le placer sur le dessus du flacon, puis le pousser vers le bas afin de le fixer au flacon ; un déclic se fera entendre s'il est bien en place.</p>

	<p>Détacher l'emballage de l'adaptateur de flacon en le soulevant à la verticale.</p>
	<p><b>Étape 3</b></p> <p>Enlever le capuchon de la seringue préremplie contenant le diluant et visser la seringue dans l'adaptateur de flacon.</p> <p>Pousser lentement et jusqu'au fond le piston de la seringue afin de faire passer tout le diluant dans le flacon.</p>
	<p><b>Étape 4</b></p> <p><b>ATTENTION : Il est essentiel de laisser reposer le flacon durant 5 minutes</b> afin d'assurer que la poudre est complètement saturée de diluant.</p> <p>Remarque : Il est normal que le piston remonte étant donné qu'il peut y avoir une légère surpression dans le flacon.</p> <p>À ce stade-ci, préparer le patient à l'injection.</p>
	<p><b>Étape 5</b></p> <p>Après saturation, s'assurer que le piston est enfoncé au maximum dans la seringue.</p> <p><b>ATTENTION : En gardant le piston enfoncé, agiter le flacon modérément à l'horizontale durant au moins 30 secondes</b> jusqu'à suspension complète de la poudre (suspension laiteuse uniforme). <b>Agiter modérément</b></p>

	<p>durant 30 secondes de plus si la suspension n'est pas complète.</p>
	<p><b>Étape 6</b></p> <p><b>Préparer le site d'injection en le nettoyant avec une lingette imbibée d'alcool.</b></p> <p>Tourner le flacon et la seringue à l'envers, tirer lentement le piston et prélever tout le contenu du flacon dans la seringue.</p> <p>Dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon.</p>
	<p><b>Étape 7</b></p> <p>La seringue renferme maintenant la solution reconstituée SANDOSTATIN LAR (octréotide [sous forme d'acétate]) pour suspension injectable.</p> <p>Pour éviter toute confusion, détacher l'étiquette extérieure de la seringue. Celle-ci fournit uniquement des renseignements sur le diluant et ne correspond plus au contenu de la seringue.</p>
	<p><b>Étape 8</b></p> <p>Visser l'aiguille sécuritaire sur la seringue.</p> <p>Agiter à nouveau délicatement la seringue pour obtenir une suspension laiteuse uniforme.</p>

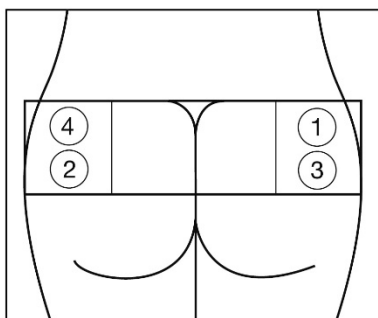


Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille en le tirant bien droit.

Tapoter délicatement la seringue pour éliminer les bulles d'air visibles et les chasser de la seringue.

Vérifier que le site d'injection n'a pas été contaminé.

Passer **immédiatement** à l'étape 9 pour injecter le médicament au patient, sans quoi il pourrait se produire une sédimentation.



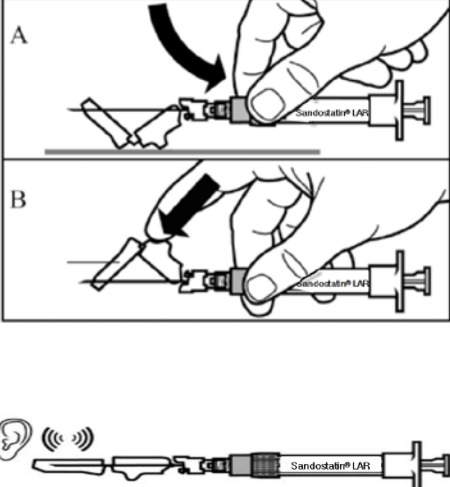
### Étape 9

SANDOSTATIN LAR ne doit être administré que par injection profonde dans le muscle fessier, **JAMAIS** par voie intraveineuse.

Introduire l'aiguille au complet dans le muscle fessier gauche ou droit, à un angle de 90 ° par rapport à la peau.

Tirer légèrement sur le piston pour s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin (si c'est le cas, repositionner l'aiguille).

Enfoncer le piston dans la seringue avec une pression constante jusqu'à ce qu'elle soit vide. Retirer l'aiguille du site d'injection et activer le dispositif sécuritaire (protecteur d'aiguille; voir l'étape 10).

	<p><b>Étape 10</b></p> <p>Activer le système sécuritaire de l'aiguille de l'une ou l'autre des façons suivantes :</p> <p>A. en appuyant sur la partie articulée du protecteur d'aiguille tandis que celle-ci repose sur une surface rigide (figure A); ou</p> <p>B. en poussant la charnière vers l'avant avec le doigt (figure B).</p> <p>Un clic sonore confirme l'activation appropriée du dispositif.</p> <p>Jeter immédiatement la seringue (dans un contenant pour objets pointus et tranchants).</p>
---	---

SANDOSTATIN LAR doit toujours être administré par injection profonde dans les muscles fessiers et ne jamais être administré par voie intraveineuse. Si l'aiguille pénètre dans un vaisseau sanguin, changer de point d'injection. Changer de point d'injection en alternant entre le muscle fessier gauche et le muscle fessier droit; ne jamais utiliser le même muscle fessier d'une fois à l'autre (toutes les 4 semaines).

#### 4.5 Dose oubliée

##### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion**

Si une injection a été oubliée, la dose ne doit pas être doublée à l'injection suivante.

##### **SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)**

Si une injection a été oubliée, la dose oubliée doit être administrée le plus tôt possible.

## 5 SURDOSAGE

##### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion**

On a signalé un nombre limité de surdosages accidentels par SANDOSTATIN chez des adultes et des enfants. Chez les adultes, les doses allaient de 2400 à 6000 mcg/jour administrés par perfusion continue (à raison de 100 à 250 mcg/heure) ou par voie sous-cutanée (à raison de 1500 mcg, 3 f.p.j.). Les effets indésirables suivants ont été signalés : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte pondérale, hépatomégalie et acidose lactique. Des blocs auriculo-ventriculaires (y compris un bloc auriculo-ventriculaire complet) ont été signalés chez des patients recevant des doses plus élevées de perfusion continue (100 mcg/h) et/ou d'un bolus de SANDOSTATIN par voie intraveineuse (bolus de 50 mcg suivi d'une perfusion continue de 50 mcg/h).

Chez les enfants, les doses allaient de 50 à 3000 mcg/jour administrés par perfusion continue (à raison de 2,1 à 500 mcg/h) ou par voie sous-cutanée (à raison de 50 à 100 mcg). On a signalé la survenue d'un seul effet indésirable, soit une légère hyperglycémie.

Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé chez des patients cancéreux ayant reçu

SANDOSTATIN à raison de 3000 à 30 000 mcg/jour administrés en doses fractionnées par voie sous-cutanée.

Le traitement du surdosage est symptomatique.

### **SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)**

On a signalé un nombre limité de surdosages accidentels par SANDOSTATIN LAR. Les doses administrées allaient de 100 à 163 mg/mois. On a signalé la survenue d'un seul effet indésirable, les bouffées de chaleur.

On a signalé des cas de surdosage chez des patients cancéreux, ceux-ci ayant reçu des doses de SANDOSTATIN LAR allant de 60 mg/mois à 90 mg/2 semaines. En général, ces doses ont été bien tolérées. Toutefois, les effets indésirables suivants ont été signalés : pollakiurie, fatigue, dépression, anxiété et manque de concentration.

Le traitement du surdosage est symptomatique. Les patients qui ont reçu des doses d'octréotide intraveineux supérieures aux doses recommandées présentent un risque accru de bloc auriculo-ventriculaire de plus haut degré et doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque adaptée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
<b>SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion</b>		
Injection sous-cutanée ou perfusion intraveineuse	Ampoule à dose unique (1 mL)	
	50 mcg/mL, 100 mcg/mL d'octréotide (peptide libre) (présent sous forme d'acétate d'octréotide)	acide lactique : 3400 mcg/mL mannitol : 45 000 mcg/mL eau pour injection : en quantité suffisante pour obtenir 1,0 mL
	Flacon multidose (5 mL)	
	200 mcg/mL d'octréotide (peptide libre) (présent sous forme d'acétate d'octréotide)	acide lactique : 3400 mcg/mL mannitol : 45 000 mcg/mL phénol : 5000 mcg/mL eau pour injection : en quantité suffisante pour obtenir 1,0 mL
Du carbonate de sodium hydrogéné est ajouté pour tamponner la solution à un pH de 4,2 ± 0,2.		
<b>SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)</b>		
Injection intramusculaire (dans le muscle fessier)	10 mg d'octréotide (peptide libre) (11,2 mg d'acétate d'octréotide)/flacon	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 188,8 mg mannitol : 41,0 mg
	20 mg d'octréotide (peptide libre) (22,4 mg d'acétate d'octréotide)/flacon	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 377,6 mg mannitol : 81,9 mg
	30 mg d'octréotide (peptide libre) (33,6 mg d'acétate	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 566,4 mg



Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
	d'octréotide)/flacon	mannitol : 122,9 mg
	Diluant (2 mL) dans une seringue en verre préremplie	carboxyméthylcellulose sodique : 14 mg mannitol : 12 mg poloxamère 188 : 4 mg eau pour injection : en quantité suffisante pour obtenir 2 mL

## SANDOSTATIN

SANDOSTATIN (acétate d'octréotide) se présente en ampoules de 1 mL contenant chacune 50 ou 100 mcg d'octréotide sous forme d'acétate. SANDOSTATIN est offert en boîtes de 5 ampoules.

SANDOSTATIN se présente également en flacons multidoses de 5 mL contenant chacun 1000 mcg d'octréotide sous forme d'acétate (200 mcg/mL).

### SANDOSTATIN LAR est offert en trousse contenant :

- 1 flacon en verre de 6 mL renfermant une dose unique de SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable) et contenant 10, 20 ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate) à libération lente
- 1 seringue en verre préremplie contenant 2 mL de diluant
- 1 adaptateur de flacon pour la reconstitution du produit
- 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19; 1,5 po)
- 1 brochure d'instructions

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Bien que cela se produise rarement, un phénomène d'échappement à l'action de SANDOSTATIN peut se manifester soudainement et entraîner le retour rapide des symptômes graves. Le cas échéant, une adaptation de la posologie peut s'imposer.

Étant donné que les tumeurs hypophysaires sécrétant de l'hormone de croissance peuvent parfois augmenter de volume et entraîner ainsi des complications graves (p. ex., anomalies du champ visuel), il importe que le patient traité par SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou par SANDOSTATIN LAR fasse l'objet d'une étroite surveillance. Si on constate une augmentation du volume de la tumeur, des mesures alternatives doivent être considérées.

L'octréotide perturbe l'équilibre entre les hormones responsables de la glycorégulation, soit l'insuline, le glucagon et l'hormone de croissance, ce qui peut se traduire par une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Par ailleurs, l'octréotide inhibe la sécrétion de thyrotropine, ce qui risque d'entraîner une hypothyroïdie. Des anomalies de la conduction cardiaque ont également été signalées pendant le traitement par l'octréotide.

Des directives précises sur la façon d'effectuer les injections sous-cutanées et intramusculaires stériles doivent être données aux patients et aux personnes qui pourraient avoir à administrer

SANDOSTATIN ou SANDOSTATIN LAR injectable (voir la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

Il faut aviser les patients porteurs de tumeurs carcinoïdes et de VIPomes qu'afin de réduire au minimum l'exacerbation de leurs symptômes, ils doivent suivre fidèlement le calendrier des visites prévues pour la réinjection.

Les patients acromégales doivent également se présenter à toutes les visites prévues afin d'assurer la maîtrise constante de leurs taux de GH et d'IGF-1.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont démontré que SANDOSTATIN ne possède pas de potentiel mutagène.

### **Cardiovasculaire**

On a signalé de la bradycardie, des arythmies et des anomalies de la conduction cardiaque pendant le traitement par l'octréotide, tant chez des acromégales que chez des patients atteints du syndrome carcinoïde. Il pourrait s'avérer nécessaire d'adapter la dose de médicaments tels que les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques ou les agents destinés à rétablir l'équilibre hydroélectrolytique. D'autres modifications électrocardiographiques ont été observées, dont : prolongation de l'intervalle QT, déviations axiales, repolarisation précoce, tracé infravolté, transition R/S, progression rapide de l'onde R et modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Comme bon nombre de ces patients souffraient de cardiopathie sous-jacente, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité entre les effets mentionnés ci-dessus et la prise d'octréotide sous forme d'acétate. Chez un patient acromégale souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, l'instauration du traitement par SANDOSTATIN a aggravé davantage l'ICC. L'état du patient s'est amélioré à l'arrêt du traitement, et la reprise de ce dernier a permis de confirmer que l'effet était d'origine médicamenteuse (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **• Métabolisme du glucose**

Le traitement par SANDOSTATIN peut parfois être associé à la survenue d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie légère et transitoire, mais peut également avoir pour conséquence un diabète manifeste dû à des modifications dans l'équilibre entre les hormones de régulation à action contraire, telles que l'insuline, le glucagon et l'hormone de croissance. Au moment d'instaurer le traitement par SANDOSTATIN et chaque fois que l'on modifie la posologie, les patients doivent être étroitement surveillés, afin de permettre de déceler tout symptôme d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. Chez les patients atteints de diabète sucré de type I, les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise de SANDOSTATIN. Chez les non-diabétiques et les patients souffrant de diabète de type II dont les réserves d'insuline sont partiellement intactes, l'administration de SANDOSTATIN peut provoquer une hyperglycémie prandiale. Par suite de l'instauration du traitement par SANDOSTATIN, un patient n'ayant aucun antécédent d'hyperglycémie a présenté une hyperglycémie grave suivie d'une pneumonie dont l'issue a été fatale.

À ce stade-ci, il est impossible de prévoir l'effet de SANDOSTATIN sur la tolérance au glucose du patient. Il est recommandé de surveiller étroitement le glucose sérique des patients acromégales au moment de l'instauration du traitement au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou de SANDOSTATIN LAR et chaque fois que l'on modifie la posologie.

Étant donné qu'il existe, par suite d'hémorragies secondaires à la rupture de varices gastro-œsophagiennes, un risque accru de diabète insulino-dépendant ou de changement des

besoins en insuline chez les patients atteints de diabète, une surveillance adéquate de la glycémie s'impose.

Par conséquent, il est recommandé que la tolérance au glucose et que le traitement antidiabétique soient périodiquement surveillés lors du traitement par SANDOSTATIN par voie sous cutanée ou SANDOSTATIN LAR

- **Fonction thyroïdienne**

Il n'existe pas encore de données sur les effets d'un traitement prolongé par SANDOSTATIN sur la fonction hypothalamo-hypophysaire. On a signalé une baisse progressive des taux de T4, qui s'est traduite par une hypothyroïdie clinique et biochimique après 19 mois de traitement, à raison de 1500 mcg de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée par jour, chez un participant à une étude clinique atteint d'une tumeur carcinoïde. On a constaté une légère détérioration de la fonction thyroïdienne chez certains patients acromégales à la suite d'un traitement par SANDOSTATIN LAR. Par conséquent, des épreuves, en début de traitement, et de façon périodique par la suite, de la fonction thyroïdienne (thyrotropine (TSH) et thyroxine [T4] totale et libre) doivent être effectuées et évaluées pendant un traitement à long terme par l'acétate d'octréotide.

### **Gastro-intestinal**

- **Alimentation**

Il a été démontré que le traitement au moyen de SANDOSTATIN peut altérer l'absorption des graisses alimentaires chez certains patients. Il est donc indiqué d'effectuer périodiquement des dosages des graisses fécales et du carotène sérique s'échelonnant sur 72 heures, afin de déceler toute aggravation possible de la malabsorption des lipides due au médicament.

Certains patients traités au moyen de l'octréotide ont présenté des carences en vitamine B12 et des résultats anormaux à l'épreuve de Schilling. Il est donc recommandé de surveiller le taux de vitamine B12 pendant le traitement par SANDOSTATIN LAR.

L'octréotide contribue à réduire les pertes hydriques gastro-intestinales excessives chez les patients souffrant d'une affection provoquant de telles pertes. Cela dit, si les patients reçoivent une alimentation parentérale totale (APT), le fait de combler les pertes hydriques risque d'entraîner une hausse excessive du taux sérique de zinc. Par conséquent, chez les patients faisant l'objet d'une APT pendant leur traitement par l'octréotide, il convient de mesurer périodiquement le taux de zinc.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

- **Effets touchant la vésicule biliaire**

L'administration de doses uniques de SANDOSTATIN à des volontaires sains a inhibé la contractilité de la vésicule biliaire et diminué la sécrétion de bile. Dans le cadre des essais cliniques portant sur SANDOSTATIN, la fréquence d'anomalies des voies biliaires chez les patients (dont la majorité étaient atteints d'acromégalie ou de psoriasis) n'ayant jamais reçu d'octréotide était de 63 % (calculs biliaires – 27 %; boue biliaire sans calculs – 24 %; dilatation des canaux biliaires – 12 %). Chez les patients traités par SANDOSTATIN pendant 12 mois ou plus, la fréquence de calculs ou de boue biliaires se chiffrait à 52 %. La fréquence d'anomalies de la vésicule biliaire ne semblait liée ni à l'âge, ni au sexe, ni à la dose, mais plutôt à la durée du traitement.

Dans le cadre des essais cliniques portant sur SANDOSTATIN LAR, 52 % des patients acromégales, dont la plupart ont reçu le médicament pendant 12 mois ou plus, ont présenté de nouvelles anomalies biliaires, notamment : calculs, microlithiase, sédiments, boue et dilatation. La fréquence de nouveaux cas de lithiase biliaire était de 22 %, dont 7 % sous forme de

microcalculs.

Dans le cadre des essais cliniques portant sur SANDOSTATIN LAR, 62 % des patients porteurs de tumeurs carcinoïdes malignes ayant reçu le médicament jusqu'à concurrence de 18 mois ont présenté de nouvelles anomalies biliaires, notamment : calculs, boue et dilatation. Vingt-quatre pour cent des patients ont présenté de nouveaux calculs biliaires.

Dans l'ensemble des essais, quelques cas de cholécystite aiguë, de cholangite ascendante, d'obstruction des voies biliaires, d'hépatite choléstatique ou de pancréatite sont survenus pendant le traitement par l'octréotide ou suivant l'interruption de ce dernier. Au cours du traitement par SANDOSTATIN, un patient a succombé à une cholangite ascendante. Malgré la fréquence élevée de nouveaux calculs biliaires chez les patients recevant l'octréotide, seulement 1 % des patients ont présenté des symptômes aigus commandant une cholécystectomie. En outre, des cas de lithiase biliaire (calculs biliaires) ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, entraînant des complications telles que cholécystite, cholangite, pancréatite et nécessitant une cholécystectomie chez des patients prenant SANDOSTATIN ou SANDOSTATIN LAR.

Les patients soumis à un traitement prolongé par SANDOSTATIN ou SANDOSTATIN LAR devraient faire l'objet d'une échographie de la vésicule biliaire et des canaux biliaires au début du traitement, et de façon périodique (tous les 6 mois environ) par la suite, afin qu'on puisse déceler la présence de calculs biliaires (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire). Si des complications de la lithiase biliaire sont suspectées, arrêter SANDOSTATIN ou SANDOSTATIN LAR et traiter de manière appropriée.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les patients atteints d'une cirrhose du foie, la demi-vie de l'octréotide peut être prolongée; en pareil cas, il faut adapter la posologie d'entretien.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Les épreuves de laboratoire, qui peuvent être utiles comme marqueurs biologiques pour évaluer et surveiller la réponse du patient, dépendent de la tumeur en cause. Selon le diagnostic, le dosage des substances suivantes peut être utile pour évaluer les progrès attribuables au traitement :

Tumeur carcinoïde: 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole-acétique) dans les urines, sérotonine plasmatique, substance P plasmatique

VIPome : VIP (peptides vasoactifs intestinaux plasmatiques)

Acromégalie : Hormone de croissance – IGF-1 (somatomédine C)

On peut établir la réponse au traitement par l'octréotide en déterminant le taux d'hormone de croissance à intervalles de 1 à 4 heures au cours des 8 à 12 heures suivant l'injection sous-cutanée de SANDOSTATIN (mais pas de SANDOSTATIN LAR). Sinon, on peut effectuer un seul dosage du taux d'IGF-1 (somatomédine C) 2 semaines après l'amorce du traitement par SANDOSTATIN ou suivant toute adaptation de la posologie. Une fois que les patients sont passés de SANDOSTATIN à SANDOSTATIN LAR, la mesure des taux de GH et d'IGF-1 peut être effectuée après 3 injections mensuelles de SANDOSTATIN LAR. (Les concentrations sériques à l'état d'équilibre ne sont atteintes qu'après une période de 3 mois, à raison de 1 injection par mois.) Le taux de GH peut être calculé en faisant la moyenne des taux obtenus lors de 4 dosages effectués à intervalles de 1 heure; le taux d'IGF-1 (somatomédine C) peut être obtenu au moyen d'un seul dosage. Toutes les mesures des taux de GH et d'IGF-1 doivent être effectuées 4 semaines après la dernière dose de SANDOSTATIN LAR.

En présence d'acromégalie, si les taux de GH et d'IGF-1 ne diminuent pas de façon suffisante et si on n'observe aucune atténuation des symptômes au cours des 3 mois qui suivent le début du traitement par SANDOSTATIN, on doit cesser la prise de ce médicament.

Les patients devraient faire l'objet d'une échographie de la vésicule biliaire et des canaux biliaires avant le début du traitement par SANDOSTATIN. Une échographie de la vésicule biliaire devrait être réalisée de façon périodique (tous les 6 mois environ) par la suite, pendant toute la durée du traitement par SANDOSTATIN. Chez les patients qui présentent des calculs biliaires avant même le début du traitement, on devra soupeser les bienfaits escomptés de SANDOSTATIN en fonction des risques associés à la présence de calculs. Lorsque les calculs sont asymptomatiques, le traitement par SANDOSTATIN pourra se poursuivre, à condition de réévaluer fréquemment les avantages en regard des risques. Si les calculs biliaires causent des symptômes, il convient alors de les traiter.

Au cours d'un emploi prolongé, il importe d'effectuer des dosages de la T4 totale ou libre, ou des deux, à l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (voir la section Endocrinien/métabolisme, Fonction thyroïdienne).

## **Rénal**

- **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse, la demi-vie du médicament peut être prolongée, ce qui nécessite une adaptation de la posologie d'entretien.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Les bienfaits thérapeutiques obtenus par la diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et la normalisation du taux de facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1) chez les patientes atteintes d'acromégalie pourraient permettre de rétablir la fertilité. La survenue d'une grossesse chez les patientes acromégales pouvant accroître le risque de diabète gestationnel, d'hypertension et d'exacerbation des affections cardiaques sous-jacentes, on doit aviser les femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'octréotide.

Selon des études réalisées chez l'animal (rats et lapins), le traitement par SANDOSTATIN à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets défavorables sur la reproduction (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Risque de tératogénicité**

Des études réalisées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe direct de propriétés tératogènes à la suite d'un traitement par SANDOSTATIN (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude comparative adéquate n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance ne portent que sur un nombre restreint de grossesses chez des patientes recevant un traitement par l'octréotide.

### 7.1.2 Allaitement

Il n'a pas encore été établi si l'octréotide est excrété dans le lait maternel humain. Des études réalisées chez l'animal ont démontré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Les patientes qui reçoivent un traitement par SANDOSTATIN ne devraient pas allaiter.

### 7.1.3 Enfants

Les données sur l'utilisation de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée et de SANDOSTATIN LAR chez les enfants sont restreintes.

Jusqu'à présent, SANDOSTATIN a surtout été employé chez des patients atteints d'hyperinsulinisme congénital (nésidioblastose). Le plus jeune patient à recevoir le médicament était âgé de 1 mois. Aux doses de 1 à 40 mcg/kg de poids corporel/jour, la majorité des effets secondaires observés étaient de nature gastro-intestinale : stéatorrhée, diarrhée, vomissements et distension abdominale. Des retards de croissance ont été notés chez plusieurs patients ayant reçu SANDOSTATIN pendant plus de 1 an; les retards ont été rattrapés lors de l'interruption du traitement par SANDOSTATIN. Par suite de l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 100 mcg de SANDOSTATIN, un bambin de 16 mois porteur d'une fistule entéro-cutanée a soudainement présenté des douleurs abdominales et un drainage nasogastrique accru; il est décédé 8 heures plus tard.

### 7.1.4 Personnes âgées

Dans les études cliniques sur SANDOSTATIN, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour qu'il soit possible de déterminer si cette population de patients présente une réponse différente de celle des sujets plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas non plus permis de dégager de différences quant à la réponse au traitement entre les patients âgés et les sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans la sélection de la dose pour un patient âgé, c'est-à-dire commencer habituellement par une dose faible, pour tenir compte de la fréquence plus élevée de diminution du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies ou de traitement médicamenteux concomitants dans cette population.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés à la suite de l'administration de SANDOSTATIN et de SANDOSTATIN LAR comprennent des troubles gastro-intestinaux, nerveux, hépatobiliaires, ainsi que des troubles du métabolisme et de la nutrition.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion dans les GEP et l'acromégalie**

**Tableau 1 Effets indésirables observés chez 196 patients ayant une ou plusieurs tumeurs endocrines GEP et chez 114 patients acromégales au cours du**

**traitement par SANDOSTATIN**

<b>Profil des effets indésirables Selon les différents systèmes</b>	<b>Pourcentage de patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n = 196) %</b>	<b>Pourcentage de patients acromégales (n = 114) %</b>
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Diarrhée	6,6	57,9
Gêne abdominale	4,1	43,9
Selles molles	3,1	36,0
Nausées	8,7	29,8
Flatulence	0,5	13,2
Constipation	1,0	8,8
Ballonnement abdominal	-	7,9
Selles anormales	0,5	6,1
Lithiase biliaire	< 1,0	4,4
Gaz rectaux	-	4,4
Vomissements	2,6	4,4
Selles grasses	3,6	-
Saignements gastro-intestinaux	0,5	-
Troubles rectaux	0,5	-
Hémorroïdes	-	1,8
Cholécystite	-	1,8
Éructation	-	1,8
<b>Tissu cutané</b>		
Douleur au point d'injection		
Acné	8,2	9,6
Ecchymoses	-	4,4
Démangeaisons	0,5	4,4
Alopécie / calvitie / chute des cheveux	- 1,0	4,4 3,5
<b>Appareil locomoteur</b>		
Courbatures/mal de dos	0,5	4,4
Douleurs articulaires	-	4,4
Arthrite	-	2,6
Lourdeur ou fatigue dans les bras ou les jambes	-	2,6
Courbatures / douleurs dans les jambes	-	2,6
Arthrose	-	1,8
Troubles des disques intervertébraux	-	1,8
Contractions musculaires	-	1,8
<b>Respiratoire</b>		
Mal de gorge	0,5	2,6
Symptômes de la grippe	-	6,1
Symptômes du rhume	-	6,1
Sinusite	-	3,5
Congestion nasale	-	1,8

<b>Profil des effets indésirables Selon les différents systèmes</b>	<b>Pourcentage de patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n = 196) %</b>	<b>Pourcentage de patients acromégales (n = 114) %</b>
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Crampes dans les jambes	-	3,5
Dyspnée	-	1,8
Épistaxis	-	1,8
Douleur thoracique	0,5	-
Œdème	1,0	2,6
Accès ischémiques	0,5	-
Hypertension	0,5	-
Thrombophlébite	0,5	-
Crampes	-	2,6
<b>Système nerveux autonome</b>		
Troubles visuels	0,5	2,6
Sécheresse de la bouche / langue pâteuse / xérostomie	0,5	1,8
Bouffées vasomotrices	0,5	1,8
Engourdissements	-	1,8
Bouffées de chaleur	-	1,8
<b>Système nerveux central</b>		
Céphalée	1,5	18,4
Étourdissements	1,5	14,9
Fatigue	1,0	9,6
Anxiété / nervosité	0,5	2,6
Asthénie	0,5	-
Paralysie de Bell	0,5	-
Convulsions	0,5	-
Dépression	0,5	2,6
Somnolence / insomnie	0,5	1,8
Faiblesse	1,0	-
Humeur changeante	-	2,6
Perte d'appétit	-	1,8
Irritabilité	-	1,8
Acouphène	-	1,8
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	-	6,1
Pollakiurie	-	3,5
Infection vaginale	-	2,6
Démangeaisons vaginales	-	1,8
Masse dans un sein	-	1,8
Dysurie	-	1,8
Douleurs rénales	-	1,8
Polyurie	-	1,8
Prostatite	-	1,8
Tumeur du sein	-	1,8
<b>Hématologique</b>		
Hématome au point d'injection	-	9,6



<b>Profil des effets indésirables Selon les différents systèmes</b>	<b>Pourcentage de patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n = 196) %</b>	<b>Pourcentage de patients acromégales (n = 114) %</b>
<b>Système endocrinien</b>		
Hypoadrénalinémie	-	2,6
Hypothyroïdie	-	1,8
Hypogonadisme	-	1,8
Hypoglycémie	-	1,8
<b>Divers</b>		
Douleurs aux pieds	-	1,8
Fièvre	-	1,8
Otite	-	1,8
Gain de poids	-	1,8

Les réactions locales au point d'injection après l'administration sous-cutanée de SANDOSTATIN comprennent de la douleur et des sensations de picotement, de fourmillement ou de brûlure accompagnées de rougeur et de tuméfaction. Ces réactions durent rarement plus de quinze minutes. Pour diminuer l'inconfort local, il faut utiliser la solution à la température ambiante et l'injecter lentement.

Lors des essais cliniques, les patients acromégales traités au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ont présenté une incidence plus élevée de diarrhée, de douleur ou d'inconfort abdominal, de nausées et de selles molles que les patients traités à l'aide de ce médicament dans d'autres indications. Cette situation est probablement due au fait que les patients à qui l'on a administré SANDOSTATIN pour traiter le syndrome carcinoïde, un VIPome ou d'autres tumeurs gastro-entéro-pancréatiques souffraient déjà de ces symptômes au moment de l'instauration du traitement et qu'ils ne les ont déclarés comme réactions indésirables que si leur fréquence ou leur gravité ont augmenté durant le traitement par SANDOSTATIN.

Le pourcentage d'effets indésirables observés au cours du traitement par SANDOSTATIN dans le cadre de l'essai B301 est présenté en comparaison de celui observé avec le placebo. Cette comparaison témoigne plus exactement de la différence entre le taux d'effets indésirables provoqués par SANDOSTATIN et le taux d'effets indésirables imputés au placebo.

**Tableau 2 Pourcentage de patients présentant des effets indésirables selon le traitement et par système. Essais B301, B302 et B303 menés aux États-Unis. Effets indésirables survenus dans  $\geq 3\%$  des cas**

Effet indésirable spécifique selon le système	Placebo B301 (n = 55) %	SANDOSTATIN B301 (n = 60) %	SANDOSTATIN B301, B302 et B303 (n = 114) %
<b>Peau</b>			
Douleur au point d'injection	2 (3,6)	5 (8,3)	11 (9,6)
Acné	--	2 (3,3)	5 (4,4)
Ecchymoses	1 (1,1)	2 (3,3)	5 (4,4)
Démangeaisons	--	--	5 (4,4)
Alopécie / calvitie / chute des cheveux	--	--	4 (3,5)
<b>Musculo-squelettique</b>			
Courbatures / mal de dos	--	--	5 (4,4)
Douleurs articulaires	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (4,4)
<b>Respiratoire</b>			
Symptômes de la grippe	--	2 (3,3)	7 (6,1)
Symptômes du rhume	--	2 (3,3)	7 (6,1)
Sinusite	--	--	4 (3,5)
<b>Système cardiovasculaire</b>			
Crampes dans les jambes	--	--	4 (3,5)
<b>Hématologique</b>			
Hématome au point d'injection	6 (10,9)	1 (1,7)	11 (9,6)
<b>Système gastro-intestinal</b>			
Diarrhée	6 (10,9)	32 (53,3)	66 (57,9)
Gêne abdominale	7 (12,7)	14 (23,3)	50 (43,9)
Selles molles	8 (14,5)	16 (26,7)	41 (36,0)
Nausées	6 (10,9)	17 (28,3)	34 (29,8)
Flatulence	2 (3,6)	6 (10,0)	15 (13,2)
Constipation	--	1 (1,7)	10 (8,8)
Ballonnement abdominal	--	2 (3,3)	9 (7,9)
Selles anormales	--	3 (5,0)	7 (6,1)
Lithiase biliaire	--	--	5 (4,4)
Gaz intestinaux	--	--	5 (4,4)
Vomissements	1 (1,8)	3 (5,0)	5 (4,4)
<b>Appareil génito-urinaire</b>			
Infection urinaire	--	3 (5,0)	7 (6,1)
Pollakiurie	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (3,5)
<b>Système nerveux central</b>			
Céphalée	6 (10,9)	8 (13,3)	21 (18,4)
Étourdissements	6 (10,9)	5 (8,3)	17 (14,9)
Fatigue	2 (3,6)	3 (5,0)	11 (9,6)

Les effets secondaires gastro-intestinaux comprennent l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs et les crampes abdominales, les ballonnements abdominaux, la flatulence, les selles molles, la diarrhée et la stéatorrhée. Bien que le dosage des lipides dans les

matières fécales ait indiqué une augmentation de ces derniers, il n'existe pas de preuve jusqu'à maintenant qu'un traitement prolongé au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée puisse entraîner une carence nutritive imputable à la malabsorption. Dans de rares cas, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent évoquer une obstruction intestinale aiguë accompagnée de distension abdominale progressive, de douleurs épigastriques intenses, de sensibilité et de défense musculaire au niveau de l'abdomen. Il est possible de diminuer l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux en évitant de manger au moment de l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée, c'est-à-dire en effectuant les injections entre les repas ou au coucher.

### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion dans la prévention des complications des chirurgies pancréatiques**

Des réactions locales au point d'injection ont été les effets secondaires le plus souvent signalés par les 247 patients ayant subi une chirurgie pancréatique et ayant été traités à l'aide de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée pendant 7 jours consécutifs à compter du jour même de l'intervention (la première dose ayant été administrée au moins une heure avant la laparotomie). Chez 0,4% des patients, on a observé l'un des effets secondaires suivants : prurit, exanthème, vomissements, boue biliaire et fièvre; 0,8 % des patients ont par ailleurs présenté des bouffées vasomotrices ou des éruptions cutanées.

### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion dans les hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes**

Une augmentation de la glycémie a été observée chez 23 des 98 patients cirrhotiques ayant reçu SANDOSTATIN en perfusion i.v. à raison de 25 mcg/h pendant 5 jours, pour le traitement d'urgence d'hémorragies par rupture de varices œsophagiennes. Cinq pour cent des patients ont présenté une diarrhée.

### **SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable) dans l'acromégalie**

Aucun essai clinique visant à comparer SANDOSTATIN LAR à un placebo n'a été effectué. Cependant, le profil de réactions indésirables noté chez les patients acromégales traités à l'aide de SANDOSTATIN LAR s'apparentait à celui qui a été établi après l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée. L'administration de SANDOSTATIN peut donner lieu à des réactions locales habituellement légères et de courte durée au point d'injection. Il peut s'agir de douleur et, plus rarement, d'œdème et d'éruptions cutanées. Au cours des essais menés à double insu, les effets indésirables les plus fréquemment notés par suite de l'administration de SANDOSTATIN LAR étaient pour la plupart de nature gastro-intestinale (douleurs abdominales, diarrhée [selles molles], flatulence et stéatorrhée).

Les effets indésirables survenus chez  $\geq 2$  % des patients qui ont pris part aux principaux essais dans l'acromégalie (y compris leur prolongation pour des périodes pouvant atteindre 30 mois) sont énumérés dans le tableau ci-après, selon la dose reçue. On remarquera que certains patients peuvent figurer sous plusieurs doses, parce qu'ils ont changé de dose.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus chez  $\geq 2$  % des patients traités par SANDOSTATIN LAR**

Effet indésirable	Dose		
	10 mg n = 57 (%)	20 mg n = 233 (%)	30 mg n = 129 (%)
<b>Lieu d'administration</b>			
Douleur au point d'injection	1,8	9,0	10,9
Réaction au point d'injection	--	2,1	3,9

Effet indésirable	Dose		
	10 mg n = 57 (%)	20 mg n = 233 (%)	30 mg n = 129 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>			
Symptômes grippaux	8,8	10,3	17,8
Fatigue	3,5	5,2	11,6
Douleur	1,8	5,6	2,3
Chirurgie	3,5	2,1	6,2
Lombalgie	1,8	3,4	2,3
Asthénie	3,5	1,3	4,7
Œdème	1,8	3,0	1,6
Malaise	1,8	1,3	3,9
Traumatisme accidentel	3,5	1,3	2,3
Bouffées de chaleur	--	2,6	1,6
Tumeurs (sans autre précision)	--	0,9	3,1
Fièvre	--	0,9	3,1
<b>Système cardiovasculaire</b>			
Hypertension	1,8	9,9	7
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>			
Céphalée	7,0	8,6	12,4
Étourdissements	5,3	6,0	10,1
Paresthésie	1,8	3,4	7,0
Crampes	1,8	3,4	3,9
Vertiges	3,5	1,7	1,6
<b>Système gastro-intestinal</b>			
Diarrhée	7,0	21,5	30,2
Douleurs abdominales	12,3	15,0	25,6
Flatulence	12,3	12,4	23,3
Constipation	14,0	8,2	14,7
Nausées	3,5	4,3	7,8
Vomissements	1,8	3,0	6,2
Dyspepsie	1,8	3,0	3,9
Stéatorrhée	5,3	1,3	4,7
Décoloration des selles	--	2,6	3,9
Ténesme	--	0,9	3,9
<b>Systèmes hépatique et biliaire</b>			
Lithiase biliaire	3,5	7,3	12,4
Troubles de la vésicule biliaire	--	3,9	7,0
<b>Musculo-squelettique</b>			
Arthralgie	--	2,6	6,2
Arthropathie	--	3,0	4,7
Myalgie	1,8	2,1	3,9
Lombalgie	--	3,0	0,8
Douleurs dans les jambes	3,5	0,9	0,8

Effet indésirable	Dose		
	10 mg n = 57 (%)	20 mg n = 233 (%)	30 mg n = 129 (%)
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Insomnie	3,5	3,9	1,6
Anxiété	--	1,3	4,7
Dépression	--	2,1	1,6
Somnolence	1,8	0,4	2,3
Nervosité	--	0,4	2,3
<b>Mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	1,8	2,6	3,9
Abcès	--	2,1	1,6
Infection	1,8	1,7	2,3
<b>Appareil respiratoire</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	3,5	3,4	4,7
Toux	1,8	4,3	3,1
Pharyngite	1,8	4,3	3,1
Rhinite	--	--	5,4
Bronchite	1,8	3,0	1,6
Troubles respiratoires	1,8	1,3	3,1
Sinusite	1,8	0,9	2,3
<b>Appareil urinaire</b>			
Infection des voies urinaires	1,8	2,1	3,1
Cystite	--	0,9	2,3
Dysurie	--	0,4	2,3
Fréquence de la miction	--	--	2,3
<b>Peau et annexes cutanées</b>			
Transpiration accrue	1,8	3,4	4,7
Prurit	1,8	1,3	4,7
Alopécie	1,8	0,9	3,9
Érythème	--	2,6	0,8
Éruption cutanée	3,5	--	--
<b>Autres</b>			
Anémie	5,3	6,4	17,1
Conjonctivite	--	2,1	3,1
Troubles de l'ouïe	--	--	2,3
Troubles menstruels	--	1,3	2,3
Néoplasme, chirurgie	--	--	2,3

### **Description de certains effets indésirables**

#### **Systemes hépatique et biliaire**

Il a été démontré que SANDOSTATIN et d'autres analogues de la somatostatine inhibent la contractilité de la vésicule biliaire et diminuent la sécrétion de bile, ce qui peut amener des anomalies de la vésicule biliaire ou la constitution de boue biliaire. L'emploi prolongé de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou de SANDOSTATIN LAR peut entraîner la formation de calculs biliaires (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une pancréatite peut s'installer chez les patients qui, suivant un traitement au long cours par SANDOSTATIN,

présentent une lithiase biliaire.

Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique associés à l'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou de SANDOSTATIN LAR ont été signalés. Il s'agissait des dérèglements suivants :

- hépatite aiguë sans stase biliaire et normalisation des taux de transaminases à l'arrêt du traitement au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée;
- apparition lente d'une hyperbilirubinémie accompagnée d'une élévation des phosphatases alcalines, des gamma-glutamyltransférases et, à un moindre degré, des transaminases.

### **Systeme endocrinien**

En raison de ses effets inhibiteurs sur la libération d'hormone de croissance, de glucagon et d'insuline, SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ou SANDOSTATIN LAR peut altérer la régulation glucosique. De même, SANDOSTATIN peut nuire à la tolérance postprandiale au glucose, et, dans certains cas, son administration prolongée peut entraîner un état d'hyperglycémie persistant. Des cas d'hypoglycémie ont également été observés.

### **Pancréatite**

De rares cas de pancréatite aiguë ont été signalés. Cet effet secondaire se manifeste en général au cours des premières heures ou des premiers jours suivant l'instauration du traitement au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée et se résorbe dès que cesse la prise du médicament.

### **Réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie**

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées; dans la plupart des cas, les réactions d'hypersensibilité et allergiques touchent la peau et rarement la bouche et les voies respiratoires.

Des cas isolés de réactions anaphylactiques ont été signalés. L'administration de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée et, dans une moindre mesure, par perfusion intraveineuse risque de provoquer une réaction d'hypersensibilité dont l'intensité peut varier d'un prurit généralisé à un collapsus cardiovasculaire ou à un bronchospasme. Un décès est survenu par suite de telles réactions.

### **Troubles cardiaques**

Des cas de bradycardie ont été signalés (fréquence : courants). Le médecin doit entrevoir le risque de bradycardie chez les patients dont la fréquence cardiaque est relativement lente avant le traitement ou dont le système cardiovasculaire est déjà affaibli, par exemple chez les patients cirrhotiques présentant des varices gastro-œsophagiennes hémorragiques. On a également observé des cas de tachycardie (fréquence : rares).

### **Autres**

La chute des cheveux, quoique rare, a également été observée chez des patients recevant SANDOSTATIN par voie sous-cutanée et SANDOSTATIN LAR.

Rares ont été les cas de déshydratation.

## **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

***Autres effets indésirables (indépendamment du lien) dont la fréquence est égale ou supérieure à 1 %, mais inférieure à 2 %, signalés au cours des principaux essais portant sur l'acromégalie (toutes doses confondues) :***

**Ensemble de l'organisme :** œdème périphérique, syncope

**Système cardiovasculaire** : hypertension aggravée

**Systèmes nerveux central et périphérique** : crampes, vertiges, névralgie, crampes dans les jambes, neuropathie, hyperkinésie

**Système endocrinien** : surproduction d'hormone de croissance, hypothyroïdie, goitre

**Appareil digestif** : gastrite, hémorroïdes, gastroentérite, hémorragie rectale, hernie, éructations, troubles digestifs, stomatite ulcéreuse

**Ouïe et vestibule** : surdité, écoulement auriculaire

**Rythme cardiaque** : tachycardie

**Systèmes hépatique et biliaire** : hépatite, stéatose

**Métabolisme et nutrition** : gain pondéral, hypoglycémie

**Appareil locomoteur** : arthrose, chirurgie, fracture, ostéonécrose

**Plaquettes, saignements et coagulation** : épistaxie

**Troubles psychiatriques** : amnésie, troubles du sommeil

**Globules rouges** : anémie hypochromatique

**Troubles de la reproduction** : chez la femme : douleurs aux seins, pertes intermenstruelles, lactation *non puerpérale* ; chez l'homme : troubles prostatiques

**Mécanisme de résistance** : moniliase, otite moyenne, pharyngite, amygdalite, herpès simplex, zona

**Appareil respiratoire** : dyspnée, pneumonie

**Peau et appendices** : troubles cutanés, peau sèche, acné, troubles de l'ongle

**Appareil urinaire** : infection urinaire, cystite, dysurie, fréquence de la miction

**Appareil vasculaire (extracardiaque)** : phlébite, accident vasculaire cérébral, varices

### **SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable) dans les tumeurs carcinoïdes**

Aucun essai clinique visant à comparer SANDOSTATIN LAR à un placebo n'a été effectué. Cela dit, le profil des effets indésirables constaté chez les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde traités par SANDOSTATIN LAR s'apparentait au profil connu de SANDOSTATIN administré par voie sous-cutanée. Dans le cadre d'une étude de 6 mois au cours de laquelle des patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ont été traités à l'aide de SANDOSTATIN LAR par voie intramusculaire à intervalles de 4 semaines ou de SANDOSTATIN administré 3 fois par jour par voie sous-cutanée, les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans les 2 groupes étaient de nature gastro-intestinale (douleurs abdominales, diarrhée [selles molles], constipation, flatulence, nausées et vomissements). La fréquence de ces manifestations était sensiblement la même pour les 3 doses (10, 20 et 30 mg) de SANDOSTATIN LAR.

L'administration de SANDOSTATIN peut donner lieu à des réactions locales habituellement légères et de courte durée au point d'injection. Il peut s'agir de douleur et, plus rarement, d'œdème et d'éruptions cutanées.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché

Les effets indésirables signalés de façon spontanée sont présentés ci-après. Ces effets ayant été signalés volontairement au sein d'une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière sûre ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition à SANDOSTATIN ou à SANDOSTATIN LAR.

<b>Troubles cardiaques</b>	Arythmie
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>	Thrombocytopénie*
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Iléus, occlusion intestinale
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholostase, hépatite cholostatique, cholostase, ictère, ictère cholostatique, lithiase biliaire, cholécystite, cholangite et pancréatite, qui ont parfois nécessité une cholécystectomie
<b>Hypersensibilité</b>	Anaphylaxie, réactions allergiques ou réactions d'hypersensibilité
<b>Modifications des résultats des épreuves de laboratoire</b>	Élévation des taux de phosphatases alcalines, élévation des taux de gamma-glutamyltransférases
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Urticaire

\* La plupart des cas de thrombocytopénie sont survenus chez des patients atteints de cirrhose du foie qui recevaient SANDOSTATIN (par perfusion intraveineuse); certains cas ont également été associés à l'administration de SANDOSTATIN LAR. Cet effet a été réversible.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Un grand nombre de patients atteints du syndrome carcinoïde ou ayant un VIPome qui reçoivent SANDOSTATIN par voie sous-cutanée ont déjà été traités, ou sont traités, par plusieurs autres médicaments visant à maîtriser leurs symptômes ou à freiner l'évolution de la maladie, en général sans qu'une interaction médicamenteuse grave ne survienne. On compte parmi ces médicaments des agents chimiothérapeutiques, des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des antispasmodiques gastro-intestinaux, des médicaments modifiant la glycémie, des suppléments hydroélectrolytiques ou nutritifs, des diurétiques antihypertensifs et des antidiarrhéiques.

Lorsque les symptômes sont graves et qu'on ajoute SANDOSTATIN soit aux autres traitements utilisés pour régulariser la glycémie, tels que les sulfamides hypoglycémifiants, l'insuline ou le diazoxide, soit aux bêtabloquants, aux bloqueurs des canaux calciques ou aux médicaments servant à rétablir l'équilibre hydroélectrolytique, les patients doivent être étroitement surveillés. Il faut modifier les autres traitements en fonction de la disparition des symptômes. Des données récentes permettent de croire que les déséquilibres hydroélectrolytiques ou les modifications de la glycémie sont secondaires à la correction d'anomalies préexistantes et ne découlent pas de l'action métabolique directe de SANDOSTATIN. L'instauration d'un traitement par SANDOSTATIN



chez les diabétiques peut nécessiter un ajustement de la posologie des médicaments qui modifient le métabolisme du glucose, tels que l'insuline.

#### **9.4 Interactions médicament-médicament**

SANDOSTATIN a également été associé à des altérations de l'absorption des nutriments. Par conséquent, son action sur l'absorption de tout médicament administré par voie orale devrait faire l'objet d'un examen attentif. Un seul cas de rejet de greffe (rein/pancréas entier) chez un patient recevant un traitement immunosuppresseur par la cyclosporine a été signalé. SANDOSTATIN, administré pour diminuer les sécrétions exocrines et permettre la fermeture d'une fistule, a entraîné une diminution des concentrations sanguines de cyclosporine qui a peut-être favorisé l'épisode de rejet. Il a également été observé que SANDOSTATIN retardait l'absorption intestinale de la cyclosporine ou de la cimétidine.

L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine accroît la biodisponibilité de la bromocriptine.

Selon certaines données, les analogues de la somatostatine peuvent réduire la clairance métabolique de médicaments que l'on sait métabolisés par les enzymes du cytochrome P450; on croit que ce phénomène pourrait être attribuable à l'inhibition de la sécrétion d'hormone de croissance. Comme ce risque ne peut être écarté, il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'octréotide et d'autres médicaments dotés d'un faible index thérapeutique qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4, tels que la cyclosporine.

#### ***Emploi concomitant 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 SANDOSTATIN LAR doit être interrompue pendant au moins 4 semaines avant l'administration de lutétium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide (LUTATHERA<sup>MD</sup>), un produit radiopharmaceutique se liant aux récepteurs de la somatostatine. Si nécessaire, les patients peuvent être traités par des analogues de la somatostatine à courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration de lutétium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide.

Après l'administration de lutétium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide, le traitement par SANDOSTATIN LAR peut être repris dans les 4 à 24 heures et doit être interrompu à nouveau 4 semaines avant la prochaine administration de lutétium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide.

#### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

#### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

#### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été observée, y compris lors des dosages d'amines et de peptides.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

#### Généralités

L'acétate d'octréotide est un octapeptide synthétique analogue de la somatostatine naturelle. Il exerce des effets similaires à ceux de la somatostatine, mais sa durée d'action est plus longue. Ce médicament freine l'augmentation anormale de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) et de la sécrétion de peptides et de sérotonine produits par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Chez des sujets en bonne santé, l'acétate d'octréotide a démontré des effets inhibiteurs sur :

- la libération d'hormone de croissance (GH) stimulée par la perfusion d'arginine, l'effort et l'hypoglycémie provoquée par l'insuline;
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, ainsi que la libération d'insuline et de glucagon stimulée par l'arginine; et
- la sécrétion de thyrotropine (TSH) stimulée par la thyroïdolibérine (TRH). On n'a pas encore élucidé le mode d'action exact de SANDOSTATIN sur l'hypertension portale. On croit que SANDOSTATIN réduit le débit sanguin splanchnique, principalement en inhibant la sécrétion de l'hormone gastro-intestinale vasoactive et en exerçant un effet vasomoteur direct sur les vaisseaux splanchniques, ce qui lui permet de réduire le débit sanguin portal. À l'aide de veines saphènes humaines, on a démontré que la vasoconstriction s'exerce par l'intermédiaire des récepteurs de la somatostatine de type 2.

### 10.2 Pharmacodynamie

Les effets pharmacologiques de l'acétate d'octréotide chez l'être humain comprennent l'inhibition de la sécrétion stimulée de la GH et de la thyrotropine, de la libération d'insuline et de glucagon et de la sécrétion de l'hormone intestinale, ainsi que la diminution de l'hypertension portale. Ce spectre d'activité ressemble à celui qui est obtenu à la suite de l'administration de somatostatine chez l'être humain.

Les effets de la somatostatine s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs. Cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été identifiés. L'octréotide manifeste une forte affinité pour les récepteurs de type 2, une affinité modérée pour les récepteurs de type 3 et 5, et une très faible affinité pour les récepteurs de type 1 et 4.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion**

Chez l'être humain, l'acétate d'octréotide administré en injection sous-cutanée est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes après l'administration sous-cutanée sont environ la moitié de ce qu'elles sont à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose identique de SANDOSTATIN. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %. La fixation de l'agent aux érythrocytes est négligeable. Après l'administration intraveineuse, le médicament a 2 demi-vies d'élimination, l'une courte (10 minutes environ) et l'autre plus longue (1,5 heure environ). Après l'administration sous-cutanée d'octréotide sous forme d'acétate à des sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination terminale était de 1,5 heure environ, le volume de distribution se situait à 6 L et la clairance corporelle totale était de 160 mL/min environ. La biodisponibilité absolue de l'acétate d'octréotide mesurée après l'administration sous-cutanée était variable; elle était de 100 % environ à des doses de 100 mcg

et de 130 % environ à des doses de 50 mcg et de 200 mcg. L'administration sous-cutanée de doses répétées n'entraîne pas d'accumulation significative du médicament dans les tissus.

### **SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)**

Chez les patients atteints d'acromégalie, SANDOSTATIN LAR, forme galénique d'octréotide présentée sous forme de microsphères mises en suspension et pouvant être administrée de façon répétée par voie intramusculaire à intervalles de 4 semaines, libère des concentrations d'octréotide sériques thérapeutiques constantes qui ont pour effet d'abaisser de façon soutenue les taux sériques d'hormone de croissance (GH) et de normaliser les taux sériques d'IGF-1 chez la majorité des patients.

Chez les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ou d'un VIPome (tumeur sécrétant le peptide vasoactif intestinal), SANDOSTATIN LAR assure la maîtrise continue des symptômes associés à l'affection sous-jacente.

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'octréotide après injection de SANDOSTATIN LAR correspond au profil de libération de la matrice de polymère et de sa biodégradation. Une fois libéré dans la circulation générale, l'octréotide se répartit suivant les propriétés pharmacocinétiques qu'on lui connaît, indiquées précédemment pour SANDOSTATIN administré par voie sous-cutanée.

Après l'administration d'une injection intramusculaire unique de SANDOSTATIN LAR, la concentration sérique d'octréotide atteint un maximum transitoire initial en une heure ou moins, puis décroît graduellement à un seuil indécélable en 24 heures ou moins. Par la suite, les concentrations d'octréotide demeurent à des niveaux sous-thérapeutiques chez la majorité des patients pendant 7 jours. Elles augmentent ensuite de nouveau pour atteindre un plateau autour du quatorzième jour de traitement. Elles demeurent relativement stables au cours des 3 à 4 semaines qui suivent. Les concentrations maximales atteintes le premier jour du traitement sont inférieures aux concentrations observées durant la phase de plateau; pas plus de 0,5 % de la dose totale du médicament n'est libéré au cours du premier jour. Après environ 42 jours, la concentration d'octréotide diminue lentement, suivant la phase terminale de dégradation de la matrice de polymère de la forme posologique.

Chez les patients atteints d'acromégalie, par suite de l'administration de doses uniques de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg de SANDOSTATIN LAR, les concentrations d'octréotide observées durant la phase plateau sont de 358 pg/mL, 926 pg/mL et 1710 pg/mL, respectivement. Les concentrations sériques d'octréotide à l'état d'équilibre, atteintes après 3 injections administrées à intervalles de 4 semaines, sont supérieures par un facteur d'environ 1,6 à 1,8, atteignant 1557 pg/mL et 2384 pg/mL après de multiples injections de 20 mg et de 30 mg de SANDOSTATIN LAR, respectivement. L'administration mensuelle de SANDOSTATIN LAR pendant une période pouvant atteindre 28 mois n'a donné lieu à aucune accumulation d'octréotide au-delà des niveaux attendus d'après le chevauchement des profils de libération.

Chez les patients ayant une tumeur carcinoïde, les concentrations sériques moyennes d'octréotide par suite de l'administration de 6 doses de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg de SANDOSTATIN LAR par voie intramusculaire toutes les 4 semaines ont atteint 1231 pg/mL, 2620 pg/mL et 3928 pg/mL, respectivement. Les concentrations sériques d'octréotide étaient proportionnelles à la dose et les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après 2 injections de 20 mg et de 30 mg, et 3 injections de 10 mg.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

### **SANDOSTATIN Solution injectable ou pour perfusion**

**Ampoules :** Pour une conservation prolongée, les ampoules SANDOSTATIN doivent être gardées à une température allant de 2 à 8 °C. Conserver les ampoules dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

**Flacons multidoses :** Pour une conservation prolongée, les flacons multidoses SANDOSTATIN doivent être gardés à une température allant de 2 à 8 °C. Conserver les flacons multidoses dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

Dans le cas d'une utilisation quotidienne, les ampoules et les flacons multidoses peuvent être conservés à la température ambiante pendant une période allant jusqu'à 2 semaines; ils doivent cependant demeurer à l'abri de la lumière. Ouvrir les ampoules juste avant l'administration et jeter toute quantité de médicament non utilisée.

Garder ce produit dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

***SANDOSTATIN LAR (octréotide pour suspension injectable)***

Les flacons de SANDOSTATIN LAR doivent être gardés à une température allant de 2 à 8 °C. Conserver les flacons dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Cependant, le flacon nécessaire à l'injection du jour peut être conservé à la température ambiante. La suspension ne doit toutefois être préparée qu'immédiatement avant l'injection intramusculaire.

Conserver la seringue préremplie contenant 2 mL de diluant à une température allant de 2 à 8 °C. Garder à l'abri du gel.

Une fois mise en suspension dans le diluant, la poudre SANDOSTATIN LAR doit être utilisée immédiatement.

Garder ce produit dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

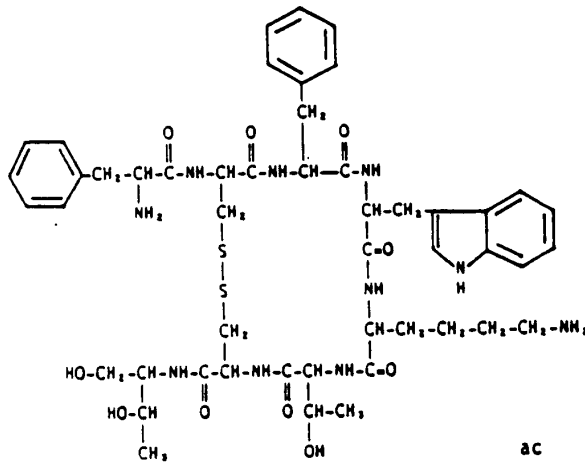
Sans objet

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	acétate d'octréotide
Nom chimique :	D-phénylalananyl-L-hémicystyl-L-phénylalananyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-thréonyl-L-hémicystyl-L-thréoninol, disulfure (2→7) cyclique, acétate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2, x CH_3COOH,$ 1019,3 x 60,05
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

L'acétate d'octréotide est un octapeptide ponté analogue de la somatostatine. C'est un lyophilisat amorphe, blanc à blanc cassé, qui fond avec la décomposition, et très hygroscopique.

Les valeurs du pKa (I) et du pKa (II) dans l'eau sont respectivement 7,00 et 10,15. À 25 °C, la solubilité de l'octréotide (sous forme d'acétate) est > 10 mg/mL dans l'eau, > 10 mg/mL dans l'acide acétique glacial et > 10 mg/mL dans le méthanol.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.4 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les essais cliniques portant sur SANDOSTATIN LAR (acétate d'octréotide pour suspension injectable) ont été menés chez des patients qui avaient reçu SANDOSTATIN (acétate d'octréotide) par voie sous-cutanée durant une période allant de quelques semaines à 10 ans. Les études portant sur SANDOSTATIN LAR dans le traitement de l'acromégalie décrites ci-dessous ont été réalisées chez des patients qui avaient atteint des taux d'hormone de croissance

(GH) inférieurs à 10 ng/mL (< 5 ng/mL dans la plupart des cas) au cours de leur traitement au moyen de SANDOSTATIN par voie sous-cutanée. Cependant, certains patients admis à ces études n'ont que partiellement répondu au traitement par SANDOSTATIN par voie sous-cutanée, c'est-à-dire que le taux de GH a été réduit de plus de 50 % par suite des injections sous-cutanées de SANDOSTATIN comparativement à l'absence de traitement, bien qu'il n'ait pas été abaissé à moins de 5 ng/mL.

## 14.5 Résultats de l'étude

### Acromégalie

SANDOSTATIN LAR a fait l'objet de 3 essais cliniques menés chez des patients acromégales.

Deux de ces essais cliniques ont regroupé 101 patients qui, pour la plupart, ont atteint un taux de GH inférieur à 5 ng/mL au moyen d'un traitement par SANDOSTATIN administré à des doses de 100 mcg ou de 200 mcg, 3 f.p.j. La majorité des patients sont passés à des doses de SANDOSTATIN LAR de 20 mg ou de 30 mg toutes les 4 semaines jusqu'à concurrence de 27 ou de 28 injections. Quelques patients ont reçu des doses de 10 mg, et d'autres ont dû avoir recours à des doses de 40 mg. Les taux de GH et d'IGF-1 ont été à tout le moins aussi bien maîtrisés à l'aide de SANDOSTATIN LAR qu'avec SANDOSTATIN, et ce degré de maîtrise s'est maintenu pendant toute la durée des études.

Un troisième essai a été mené durant 12 mois chez 151 patients présentant un taux de GH inférieur à 10 ng/mL à la suite d'un traitement par SANDOSTATIN (la majorité d'entre eux affichaient un taux de < 5 ng/mL). La dose de départ de SANDOSTATIN LAR a été de 20 mg toutes les 4 semaines à l'occasion des 3 premières injections. Par la suite, les patients ont reçu des doses de 10, 20 ou 30 mg toutes les 4 semaines, selon le degré de suppression de la GH. (Le schéma thérapeutique recommandé en vue de ces adaptations posologiques est décrit à la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.) Les taux de GH et d'IGF-1 ont été à tout le moins aussi bien maîtrisés à l'aide de SANDOSTATIN LAR qu'avec la préparation de SANDOSTATIN pour administration sous-cutanée.

Le Tableau 4 résume les données associées à la maîtrise hormonale (GH et IGF-1) chez les patients des 2 premiers essais cliniques qui ont reçu 27 ou 28 injections de SANDOSTATIN LAR.

**Tableau 4 Réponse hormonale chez des patients acromégales ayant reçu 27 ou 28 injections au cours<sup>1</sup> du traitement par SANDOSTATIN LAR**

	SANDOSTATIN par voie sous-cutanée		SANDOSTATIN LAR	
	N	(%)	N	(%)
Taux hormonal moyen				
GH < 5,0 ng/mL	69/88	78	73/88	83
< 2,5 ng/mL	44/88	50	41/88	47
< 1,0 ng/mL	6/88	7	10/88	11
IGF-1 normalisé	36/88	41	45/88	51
GH < 5,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	36/88	41	45/88	51
< 2,5 ng/mL + IGF-1 normalisé	30/88	34	37/88	42
< 1,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	5/88	6	10/88	11

<sup>1</sup> Taux mensuels moyens de GH et d'IGF-1 au fil des essais

Parmi les 88 patients dont il est question au Tableau 4, on a observé un taux moyen de GH inférieur à 2,5 ng/mL chez 47 % des patients traités par SANDOSTATIN LAR. Au fil des essais, 42 % des patients ont maintenu un taux de GH inférieur à 2,5 ng/mL et un taux moyen d'IGF-1 normal.

Le Tableau 5 résume les données associées à la maîtrise hormonale (GH et IGF-1) chez les patients du troisième essai clinique, qui ont tous reçu 12 injections de SANDOSTATIN LAR.

**Tableau 5 Réponse hormonale chez des patients acromégales ayant reçu 12 injections au cours<sup>1</sup> du traitement par SANDOSTATIN LAR**

	SANDOSTATIN par voie sous-cutanée		SANDOSTATIN LAR	
	N	(%)	N	(%)
Taux hormonal moyen				
GH < 5,0 ng/mL	116/122	95	118/122	97
< 2,5 ng/mL	84/122	69	80/122	66
< 1,0 ng/mL	25/122	21	28/122	23
IGF-1 normalisé	82/122	67	82/122	67
GH < 5,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	80/122	66	82/122	67
< 2,5 ng/mL + IGF-1 normalisé	65/122	53	70/122	57
< 1,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	23/122	19	27/122	22

<sup>1</sup> Taux mensuels moyens de GH et d'IGF-1 au fil des essais

Parmi les 122 patients dont il est question dans le Tableau 5, qui ont tous reçu 12 injections dans le cadre du troisième essai clinique, on a observé un taux moyen de GH inférieur à 2,5 ng/mL chez 66 % des patients traités par SANDOSTATIN LAR. Au fil de l'essai, 57 % des patients ont maintenu un taux de GH inférieur à 2,5 ng/mL et un taux moyen d'IGF-1 normal. La comparaison de la réponse hormonale observée dans le cadre de ces différents essais cliniques révèle qu'un plus grand pourcentage de patients de la troisième étude ont atteint une réduction de leur taux de GH à moins de 5 ng/mL à l'aide de la forme sous-cutanée de SANDOSTATIN, soit 95 %, comparativement à 78 % au cours des 2 essais précédents.

Dans chacun des 3 essais, les taux de GH et d'IGF-1 ainsi que les symptômes cliniques ont été maîtrisés à un degré comparable au moyen de SANDOSTATIN LAR et de SANDOSTATIN.

Des 25 patients qui ont terminé les différents essais et qui avaient partiellement répondu à SANDOSTATIN (GH > 5,0 ng/mL, mais réduction relative de > 50 % par rapport aux taux observés en l'absence de traitement), 1 patient (4 %) a répondu à SANDOSTATIN LAR en obtenant une réduction du taux GH à moins de 2,5 ng/mL et 8 patients (32 %) ont répondu en atteignant un taux de GH inférieur à 5,0 ng/mL.

Deux études exploratoires de phase IV ouvertes ont été réalisées pour évaluer le traitement par SANDOSTATIN LAR sur une période de 24 et de 48 semaines chez des patients acromégales non traités auparavant. La réduction médiane du volume tumoral est de 20,6 % à 24 semaines (n = 46) et de 29,2 % à 48 semaines (n = 29) dans l'étude B2402 et de 24,5 % à 24 semaines (n = 91) et de 36,2 % à 48 semaines (n = 84) dans l'étude B2401. Au cours des deux études, le

changement dans le pourcentage du volume tumoral a été évalué au moyen d'une IRM dans la population en intention de traiter. Par contre, la signification clinique n'a pas été établie.

### **Tumeurs carcinoïdes et tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes)**

On a réalisé un essai clinique de 6 mois chez 93 patients atteints d'un syndrome carcinoïde malin ayant précédemment répondu à un traitement par SANDOSTATIN. Au départ, 67 patients ont été répartis de façon aléatoire en vue de recevoir à double insu un traitement par des doses de 10, 20 ou 30 mg de SANDOSTATIN LAR tous les 28 jours, et, par la suite, 26 patients ont repris sans insu leur traitement précédent par SANDOSTATIN (de 100 à 300 mcg, 3 f.p.j.).

Quel que soit le mois suivant l'atteinte du taux d'octréotide d'équilibre, environ de 35 à 40 % des patients traités par SANDOSTATIN LAR ont dû recourir à un traitement d'appoint par SANDOSTATIN pour administration sous-cutanée, durant habituellement quelques jours, pour maîtriser l'exacerbation des symptômes carcinoïdes. Toujours sans égard au mois, le pourcentage de patients affectés au groupe de traitement par des injections s.-c. de SANDOSTATIN et qui ont dû recourir à un traitement supplémentaire par SANDOSTATIN ou à l'augmentation de la dose de ce médicament était comparable au pourcentage de patients du groupe SANDOSTATIN LAR. Au cours de la période de traitement de 6 mois, environ de 50 à 70 % des patients ayant terminé l'essai portant sur SANDOSTATIN LAR ont dû avoir recours à un traitement supplémentaire par des injections s.-c. de SANDOSTATIN, afin de maîtriser l'exacerbation des symptômes carcinoïdes, en dépit de l'atteinte du taux sérique d'équilibre de SANDOSTATIN LAR.

Le Tableau 6 indique le nombre quotidien moyen de selles et de bouffées vasomotrices chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes malignes.

**Tableau 6 Nombre quotidien moyen de selles et de bouffées vasomotrices (population en intention de traiter)**

Traitement	Selles (nombre quotidien moyen)			Bouffées vasomotrices (nombre quotidien moyen)	
	N	Départ	Dernière visite	Départ	Dernière visite
SANDOSTATIN s.-c.	26	3,7	2,6	3,0	0,5
SANDOSTATIN LAR					
10 mg	22	4,6	2,8	3,0	0,9
20 mg	20	4,0	2,1	5,9	0,6
30 mg	24	4,9	2,8	6,1	1,0

En général, la fréquence quotidienne moyenne de selles a été bien maîtrisée par SANDOSTATIN LAR ainsi que par SANDOSTATIN (de 2 à 2,5 selles par jour, environ).

Le nombre quotidien moyen de bouffées vasomotrices a été semblable à toutes les doses de SANDOSTATIN LAR et avec SANDOSTATIN (de 0,5 à 1 bouffée par jour, environ).

Dans un sous-groupe de patients chez qui l'intensité de la maladie était variable, le taux d'excrétion urinaire médian de 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indol-acétique) au cours d'une période



de 24 heures a été réduit de 38 à 50 % dans les groupes de patients traités par SANDOSTATIN LAR.

Les réductions mentionnées précédemment concordent avec celles qui ont été signalées dans les diverses publications au sujet des patients traités par l'octréotide (de 10 à 50 %, environ).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale

Les animaux ont reçu des injections intraveineuses uniques de SANDOSTATIN (acétate d'octréotide). Ils ont été observés jusqu'à leur mort ou pendant les 7 jours qui ont suivi l'administration du médicament.

Espèce animale	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris	72 (64 - 82)
Rat	18 (15 - 21)

L'acétate d'octréotide n'a entraîné aucun effet inhabituel. Les symptômes suivants se sont manifestés immédiatement après l'administration : engourdissement, difficultés respiratoires ou ralentissement de la respiration, sauts, roulements par terre et crampes à l'étirement. Les animaux qui sont morts ont péri en moins d'une heure. On n'a pas observé de symptômes chez les survivants après 2 jours.

### Toxicité subchronique et chronique

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rats	4 sem.	i.p.	1,0, 4,0, 16,0	<p><u>Dose faible</u> : Légère ↓ de la prise alimentaire, faible ↑ des taux de phosphatases alcalines sériques (PAS).</p> <p><u>Dose moyenne</u> : ↓ de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, légère ↑ du volume urinaire et des taux de PAS, ↓ de l'albumine sérique.</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ modérée de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, ↓ de l'albumine sérique accompagnée d'une légère ↑ de la globuline α<sub>2</sub>, légère ↓ du glucose sérique, légère ↑ des taux de TGOS et des phosphatases alcalines, petits testicules mous unilatéraux chez 2 rats, spermiogenèse inhibée accompagnée d'atrophie de l'épithélium germinatif des tubes séminifères chez 3 rats. Dose dénuée d'effets toxiques : 4 mg/kg/j</p>
Chiens	4 sem.	i.v.	0,2, 0,8, 3,2	<p><u>Dose faible</u> : Diarrhées sporadiques, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, sialorrhée.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Diarrhée, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, hurlements lors de l'injection, hyperémie de la peau de la tête.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Diarrhées fréquentes, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, sialorrhée, hyperémie de la peau de la tête, légère perte de poids, légère ↑ de la densité de l'urine.</p> <p>Dose dénuée d'effets toxiques : 0,2 mg/kg/j</p>
Rats	26 sem.	i.p.	0,02, 0,1, 1,0	<p><u>Dose faible</u> : Pas d'observations significatives.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Pas d'observations significatives.</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ de la prise alimentaire et du volume urinaire. ↑ de la densité de l'urine chez les F.</p> <p>Dose dénuée d'effets toxiques : 1 mg/kg/j</p>
Chiens	26 sem. + pér. de récup. de 4 sem.	i.v.	0,01, 0,05, 0,5	<p><u>Dose faible</u> : Diarrhées &amp; vomissements sporadiques. Nécroses unicellulaires dispersées d'éosinophiles hypophysaires chez 1F.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Diarrhées fréquentes, vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1M et 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Des recherches additionnelles ont été effectuées chez les chiens traités par l'acétate d'octréotide et qui se sont rétablis. Ces études, portant sur la cellule hypophysaire altérée, ont montré une coloration positive pour la prolactine et une coloration négative pour l'hormone de croissance. En outre, le traitement par l'acétate d'octréotide n'a pas modifié les taux plasmatiques de prolactine, d'hormone de croissance et d'œstradiol 17β.</p>

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Chiens	52 sem.	s.-c.	0,24, 0,80, 1,25	<p><u>Doses faible et moyenne</u> : ↓ des taux de lactate-déshydrogénase (M seulement).  <u>Dose élevée</u> : ↓ des taux de lactate-déshydrogénase (M &amp; F). 4 M sont morts en raison de la formation d'importantes masses tissulaires aux points d'injection. Les renseignements dont nous disposons à l'heure actuelle indiquent que les observations faites chez le chien sont propres à l'espèce et qu'elles n'ont aucune signification en ce qui concerne l'utilisation de SANDOSTATIN chez l'être humain.  <u>Tous les groupes</u> : Perte de poids et ↓ de la prise de poids. Irritation au point d'injection (alopécie, formation d'une croûte et épaissement ou œdème de la peau). ↓ des taux de créatinine-kinase et d'aspartate amino-transférase. ↑ des phosphatases alcalines (F seulement) et du glucose; ↓ des taux de sodium; baisse des protéines totales, de l'albumine et de l'α-globuline; réduction de la bilirubine et du calcium chez les F seulement.  <u>Examen des urines</u> : ↓ de la densité et de l'osmolarité; ↑ du volume et du pH des urines chez les F seulement.  <u>Examen microscopique</u> : ↑ de l'incidence d'inflammation et d'hémorragie de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Abscès. Des sarcomes ont été observés aux points d'injection uniquement chez les rats recevant 1,25 mg/kg/jour. On croit qu'ils sont liés au traitement. Ces manifestations sont bien connues chez les rats et se produisent lorsqu'une substance est administrée au même point d'injection de façon répétée pendant de longues périodes; elles sont considérées comme le résultat d'une irritation chronique provoquée par la substance administrée à forte dose plutôt que comme le résultat d'un effet oncogène direct.</p>
Chiens	52 sem.	s.-c.	0,05, 0,15, 0,30	<p><u>Dose faible</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les mâles au début du traitement.  <u>Dose moyenne</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les M au début du traitement et ↓ de la prise de poids moyenne chez les M &amp; F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F; 52<sup>e</sup> semaine).  <u>Dose élevée</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les M au début du traitement et ↓ de la prise de poids moyenne chez les M &amp; F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F); incidence élevée de diarrhée chez 1 F (aucune relation avec le traitement n'a pu être clairement établie); ↓ du poids du pancréas chez les M (le lien avec le traitement n'est pas clair).  <u>Doses moyenne et élevée</u> : ↓ de la phase β de la demi-vie d'élimination après une administration prolongée. Celle-ci pourrait être liée à la formation d'anticorps s'opposant à l'acétate d'octréotide. On n'a rien remarqué de semblable durant les études au cours desquelles des doses uniques étaient administrées.</p>

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rat	104 sem.	s.-c.	0,25, 0,80, 1,25	<p><u>Groupe témoin</u> : Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans les groupes sujets.</p> <p><u>Dose faible</u> : ↓ de poids à partir de la 7<sup>e</sup> semaine chez les F. Examen microscopique : sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans le groupe prenant une dose élevée.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : ↓ de poids et de la prise de poids ainsi que ↑ relative de la prise alimentaire chez les M. Examen microscopique : sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans le groupe prenant une dose élevée.</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ de poids et de la prise de poids pendant toute l'étude; ↑ relative de la prise alimentaire (plus prononcée chez les M que chez les F). Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané.</p> <p><u>Tous les groupes (dont le groupe témoin)</u> : Irritation au point d'injection (alopécie, formation d'une croûte et épaissement ou œdème de la peau). Examen microscopique : ↑ de l'incidence d'inflammation, de fibrose, de nécrose et d'hémorragie associée à des masses sous-cutanées.</p>

#### Autres études de toxicité

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Chiens	3 sem.	i.v.	0,1 (0,05 2 f.p.j.)	<p><u>Traitement</u> : Diarrhée modérée à sévère, ↓ du poids et de la prise alimentaire. Peu de modification des taux basaux de prolactine et d'hormone de croissance.</p> <p><u>Récupération (périodes de récupération échelonnées allant de 1 à 35 jours)</u> : Des sections de l'hypophyse ont révélé des foyers de prolifération cellulaire et des amas de noyaux atteignant leur développement maximal le 7<sup>e</sup> jour de la période de récupération et qui ont disparu le 35<sup>e</sup> jour. Cellules dégénérées et dispersées, observées seulement les 21<sup>e</sup> et 35<sup>e</sup> jours de la période de récupération.</p>
6 singes rhésus femelles	3 sem.	i.v.	1,0 (0,5 2 f.p.j.)	<p><u>Traitement et périodes de récupération</u> : Aucun signe clinique attribuable au traitement. Pas de diarrhée ni d'altération des valeurs de base de l'hormone de croissance, de la prolactine et du glucose plasmatiques. Pas d'altération morphologique de l'hypophyse ni de modification des autres organes liées au traitement. Examen au microscope électronique : aucune altération de l'hypophyse due au traitement.</p>

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Chiens	26 sem.	i.v.	0,5	Traitement : Diarrhée Période de récupération (échelonnée, allant de 6 heures à 12 semaines, 2 animaux par période de récupération) : Hypophyse : Foyers de prolifération cellulaire et nécrose de cellules isolées. Épreuves fonctionnelles hypophysaires (chiens ayant reçu une injection du facteur déclenchant la sécrétion des hormones antéhypophysaires au cours des 1 <sup>re</sup> , 8 <sup>e</sup> et 16 <sup>e</sup> semaines de la période de récupération) : inhibition significative de la libération stimulée de GH au niveau de l'hypophyse jusqu'à la 8 <sup>e</sup> semaine de la période de récupération. À la 14 <sup>e</sup> semaine, la réponse de la GH correspondait aux valeurs de référence.

### Études de toxicité chronique relatives à SANDOSTATIN LAR

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose	Observations
Rat/CR-SD	26 sem. 17 sem. (récup.)	Injection i.m. bilatérale dans les muscles biceps cruraux	15 M/ 15 F 15 M (récup.)	0, 2,5 mg dans 0,5 mL de CMC sodique à 0,5 % toutes les 4 semaines	Tous les groupes (dont les témoins) : Aucun décès, aucun signe lié au traitement et aucune modification des paramètres pathologiques cliniques. Myosite granulomateuse réversible au point d'injection. Hémangiomes bénins au point d'injection. Effet imputable à l'injection intramusculaire des microsphères SANDOSTATIN LAR.
Rat/CR-SD	24 sem. 39 sem. (récup.)	i.m.	50 M	0, 2,5 mg	Groupe 2,5 mg : ↓ de poids par rapport aux témoins. Ce résultat était inexistant au terme de la période de récupération. Tous les groupes : Aucun résultat lié au traitement. Aucun résultat hyperplasique ou néoplasique et aucun hémangiome au point d'injection.

## **Cancérogénicité**

Les résultats des études d'oncogénicité menées chez le rat et la souris n'indiquent aucun effet carcinogène direct produit par l'acétate d'octréotide; il n'existe aucune entrave à son utilisation chez l'être humain.

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rats (KFM-han Wistar)	116 semaines	s.-c.	60 M 60 F	Placebo, NaCl à 0,9 %, 0,24, 0,80, 1,25	<p><u>Doses moyenne et élevée</u> : Faible ↑ statistiquement significative, de la proportion relative de lymphocytes de 8 à 10 % en moyenne chez les M ayant reçu des doses moyenne et élevée, et de 16 % en moyenne chez les F ayant reçu une dose élevée, par comparaison au groupe témoin. ↓ liée à la dose du gain de poids chez les F.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Aucune différence liée au traitement quant à la mortalité intercurrente et à la prise alimentaire.</p> <p>À l'exception d'une ↑ de l'incidence de nodules au point d'injection (surtout chez les M recevant une dose élevée) et de nodules ou de masses sur l'appareil génital (F recevant une dose élevée), l'observation macroscopique des lésions n'a fait état d'aucune différence entre les groupes traités et le groupe témoin. On a observé des masses à croissance rapide au point d'injection, particulièrement dans la région du cou chez les M. Ces masses sont apparues plus tôt et plus fréquemment dans les groupes recevant des doses de 1,25 mg/kg/j et de 0,24 mg/kg/j que dans les autres groupes de mâles. Ces masses ont été assimilées à des sarcomes sous-cutanés. De l'alopécie, des croûtes, des points sensibles et des lésions croûteuses ont été observés chez les 2 sexes au point d'injection. L'incidence de ces manifestations était plus élevée dans les groupes recevant des doses moyenne et élevée. ↑ liée à la dose de l'incidence de coupes ovariennes sans corps jaune. Dans l'utérus : ↑ liée à la dose de la dilatation glandulaire et ↑ de l'incidence de la dilatation luminale (surtout dans le groupe recevant une dose élevée) par comparaison au groupe témoin. On a signalé de l'endométrite dans tous les groupes (surtout chez les animaux recevant une dose élevée), sauf dans le groupe témoin.</p>
Souris (KFM-han NMRI)	85-86 sem. (F) 98-99 sem. (M)	s.-c.	60 M 60 F	Placebo, NaCl à 0,9 %, 0,1, 0,4, 1,2, 2,0	<p><u>0,4, 1,2 et 2 mg/kg/j</u> : ↑ de l'incidence d'hyperplasie de la muqueuse duodénale chez les F. Cette lésion était fréquemment associée à une inflammation et à une dilatation duodénale.</p> <p><u>Tous les groupes traités</u> : Aucun effet sur la mortalité intercurrente, sur les signes cliniques ni sur les nodules et les masses, sur la prise alimentaire ni sur le gain de poids. Aucune modification de la formule leucocytaire. Aucune modification liée au traitement en ce qui a trait aux observations macroscopiques. Les lésions non néoplasiques aux points d'injection sont identiques à celles qui ont été observées dans les groupes témoins. Les lésions néoplasiques aux points d'injection sont identiques à celles qui ont été observées dans les groupes témoins.</p>

## Génotoxicité

La mutagénicité a été testée *in vitro* sur *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100 en présence ou non d'homogénat S9 de foie de rat (test d'Ames). Aucun effet mutagène n'a été observé.

La mutagénicité a également fait l'objet de tests du micronoyau *in vivo* sur des souris adultes CD (Charles River). L'acétate d'octréotide a été administré par voie intraveineuse 2 fois en 24 heures. Les doses à chaque traitement étaient de 5, de 16 ou de 50 mg/kg. Les témoins n'ont reçu que le diluant. Les micronoyaux ont été évalués dans des préparations de moelle osseuse effectuées 48 ou 72 heures après la première administration. Ces tests n'ont pas démontré que l'acétate d'octréotide possédait un effet mutagène.

Un deuxième test *in vivo* sur la mutagénicité de l'agent visait à évaluer toute altération de l'ADN d'une cellule embryonnaire à l'aide de la technique de synthèse d'ADN non programmée (UDS). Les souris CD mâles ont reçu une seule dose d'acétate d'octréotide de 25 ou 50 mg/kg par injection intraveineuse. Une heure après l'administration du médicament, on a injecté de la thymidine radioactive par voie intratesticulaire aux souris. Le sperme a été prélevé au niveau de la queue de l'épididyme à différents intervalles. Les spermatozoïdes ont été comptés et la radioactivité a été évaluée par un compteur à scintillation. Ce test n'a pas révélé que l'acétate d'octréotide exerçait un effet mutagène sur les cellules germinales de l'ADN. Les microsphères SANDOSTATIN LAR étaient dépourvues de propriétés mutagènes lorsqu'on les a soumises à une analyse bactérienne validée *in vitro*.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des rates et des lapines ont été traitées par des injections intraveineuses de SANDOSTATIN (acétate d'octréotide) de 0,01, 0,1 ou 1 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour ou du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour après l'accouplement. Les mères et les fœtus ont été sacrifiés au terme de la période de gestation et ont fait l'objet d'examens. Chez les rates et les lapines, la dose de 0,01 mg/kg/jour a été bien tolérée, mais les doses moyennes et élevées ont entraîné une légère baisse de la croissance pondérale en fonction de la dose. Aucun effet néfaste sur la reproduction ni sur le poids des fœtus ou du placenta n'a été observé. Les données morphologiques recueillies chez les fœtus des 2 espèces animales ne laissent pas soupçonner d'activité tératogène.

Une étude portant sur les périodes périnatale et postnatale chez les rats traités par voie sous-cutanée par des doses de 0,02, de 0,1 ou de 1 mg/kg/jour, à partir du 15<sup>e</sup> jour après l'accouplement jusqu'à l'autopsie pratiquée le 21<sup>e</sup> jour du postpartum, a montré que l'acétate d'octréotide était bien toléré par les femelles de la génération F<sub>0</sub> dans tous les groupes de traitement, bien que le gain de poids corporel ait été légèrement inférieur au cours de la période gravis chez les animaux recevant des doses plus élevées. La réduction de la croissance observée chez les rats nouveau-nés est, vraisemblablement, une conséquence directe de l'action pharmacologique principale du médicament, c'est-à-dire de l'inhibition de l'hormone de croissance.

Une étude sur la fécondité et la reproduction chez des rates traitées par voie sous-cutanée, une fois par jour, à raison de 0,02, de 0,1 ou de 1 mg/kg/jour, a montré que l'acétate d'octréotide était bien toléré par les mères de la génération F<sub>0</sub> dans le groupe recevant les doses les plus faibles et les doses moyennes. Dans le groupe traité par des doses élevées, le gain pondéral était légèrement plus faible au cours des 2 semaines précédant l'accouplement et une perte de poils au point d'injection a été observée. La reproduction a été normale à toutes les doses. Le développement prénatal et postnatal des descendants F<sub>1</sub> n'a pas été altéré, à l'exception d'un certain retard de croissance. Les fonctions de reproduction des animaux F<sub>1</sub> ainsi que le développement des descendants F<sub>2</sub> ont également été normaux.

Des études réalisées chez l'animal n'ont pas fait ressortir d'effets nuisibles directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal, à



l'exception d'un certain retard transitoire de la croissance physiologique.

Toxicologie spéciale

**Études de toxicité spéciales relatives à SANDOSTATIN LAR : Tolérance locale**

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose	Observations
Rat/CD	Dose unique	injection i.m. bilatérale (muscles jumeaux de la patte)	18 M 9 M (groupe témoin)	0,20 mg dans 0,2 mL de CMC sodique à 0,5 %	Animaux sacrifiés successivement à 9 reprises entre les 2 <sup>e</sup> et 92 <sup>e</sup> jours. L'acétate d'octréotide microencapsulé bien toléré sans signes cliniques ni autres résultats liés au traitement. Aucune différence notée dans la réponse au point d'injection entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu les microsphères contenant le médicament.
Rat CR/CD	Dose unique	injection i.m. (muscles jumeaux de la patte)	7 M	Groupe témoin (diluant pour microsphères LAR) : 2 mg	Un animal sacrifié dans chaque groupe les 5 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> , 30 <sup>e</sup> , 45 <sup>e</sup> , 60 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> et 90 <sup>e</sup> jours. Aucun résultat histologique indésirable constaté au point d'injection et aucune différence dans les caractéristiques histopathologiques musculaires ni dans l'évolution de la dégradation des microcapsules.
Lapin NZW	Dose unique	injection i.m. bilatérale (muscles spinaux)	9 M	0,25 mg dans 2,0 mL de CMC sodique à 0,5 %	Animaux sacrifiés successivement à 9 reprises entre les 2 <sup>e</sup> et 92 <sup>e</sup> jours. L'acétate d'octréotide microencapsulé bien toléré sans signes cliniques ni cas de mortalité liés au traitement. Aucune différence notée au chapitre de la réponse au point d'injection entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu les microsphères contenant le médicament.
Lapin NZW	Dose unique	i.m.	7 M	Groupe témoin (diluant pour microsphères LAR) : 25 mg	Un animal sacrifié dans chaque groupe les 5 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> , 30 <sup>e</sup> , 45 <sup>e</sup> , 60 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> et 90 <sup>e</sup> jours. Aucune différence notée au chapitre de la réponse entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu les microsphères contenant le médicament.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SANDOSTATIN<sup>MD</sup>**

#### Acétate d'octréotide injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SANDOSTATIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SANDOSTATIN**.

#### Pour quoi **SANDOSTATIN** est-il utilisé ?

**SANDOSTATIN** (acétate d'octréotide) est utilisé :

- pour maîtriser les symptômes chez les patients adultes atteints :
  - de tumeurs carcinoïdes métastatiques. **SANDOSTATIN** prévient la diarrhée grave et les rougeurs du visage associées à ces tumeurs;
  - de tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes). **SANDOSTATIN** traite la diarrhée aqueuse (très liquide) et abondante causée par ces tumeurs;
  - d'acromégalie. L'acromégalie est une maladie entraînant une surproduction d'hormones de croissance par une glande située dans le cerveau;
- pour prévenir les problèmes chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique;
- pour le traitement d'urgence des hémorragies dans l'œsophage et dans l'estomac chez les patients qui souffrent d'une maladie du foie. **SANDOSTATIN**, utilisé conjointement avec d'autres interventions, procure une meilleure maîtrise de ces hémorragies et de la récurrence précoce de ces hémorragies.

#### Comment **SANDOSTATIN** agit-il?

**SANDOSTATIN** atténuerait les symptômes en :

- diminuant la surproduction des hormones de croissance fabriquées par l'hypophyse (une glande de la taille d'un pois située à la base du cerveau). Une trop grande quantité d'hormones de croissance mène à une augmentation de la croissance des tumeurs;
- ralentissant la surproduction de certaines hormones et autres substances apparentées produites par l'estomac, les intestins ou le pancréas. Cette surproduction d'hormones peut causer des rougeurs au visage et de la diarrhée;
- augmentant l'absorption de l'eau par l'organisme.

#### Quels sont les ingrédients dans **SANDOSTATIN**?

Ingrédient médicamenteux : octréotide sous forme d'acétate d'octréotide

Ingrédients non médicamenteux

Ampoules : acide lactique, carbonate de sodium hydrogéné, mannitol et eau pour injection.

Flacons multidoses : acide lactique, carbonate de sodium hydrogéné, mannitol, phénol et eau pour injection.

### **SANDOSTATIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

- Solution injectable (ampoules de 1 mL) : 50 mcg ou 100 mcg d'octréotide sous forme d'acétate, par mL.
- Solution injectable (flacons multidoses de 5 mL) : 200 mcg d'octréotide sous forme d'acétate, par mL.

### **Ne prenez pas SANDOSTATIN si :**

- vous êtes allergique à l'acétate d'octréotide, ou à d'autres ingrédients de SANDOSTATIN.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SANDOSTATIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si**

**:**

- vous faites de la haute pression (hypertension)
- votre taux de glucose (sucre) dans le sang est trop élevé (*hyperglycémie*) ou trop faible (*hypoglycémie*). Prendre SANDOSTATIN peut aussi entraîner un diabète. Votre médecin surveillera votre concentration de sucre dans le sang au début du traitement ou lors de tout changement de dose.
- vous avez ou avez eu des calculs biliaires ou d'autres problèmes biliaires. L'utilisation à long terme de SANDOSTATIN peut entraîner des calculs biliaires ou d'autres problèmes connexes.
- vous avez ou avez eu des troubles du pancréas
- vous avez des problèmes au foie (p. ex., cirrhose du foie)
- vous avez des problèmes aux reins et avez besoin de dialyse
- vous avez des problèmes au cœur. Une fréquence cardiaque (nombre de battements par minute) et un rythme cardiaque anormaux ont été signalés durant le traitement par SANDOSTATIN. Si vous prenez des médicaments pour la haute pression, votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pendant le traitement par SANDOSTATIN.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Si vous prenez SANDOSTATIN, vous pourriez avoir les effets suivants :

- Croissance de tumeurs. Celles-ci peuvent avoir des complications sérieuses (c.-à-d. des problèmes de vision). Votre médecin surveillera votre état et pourrait vous prescrire d'autres traitements.
- Hypothyroïdie (baisse de la concentration d'hormone thyroïdienne). Si vous recevez un traitement de longue durée par SANDOSTATIN, votre médecin voudra peut-être vérifier périodiquement votre fonction thyroïdienne.

### **Grossesse et l'allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous êtes apte à devenir enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre médecin.

- Si vous tombez enceinte ou si vous croyez être enceinte durant votre traitement par SANDOSTATIN, prévenez immédiatement votre médecin.
- Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement par SANDOSTATIN. Consultez votre médecin pour savoir quelles méthodes contraceptives seraient les plus appropriées pour vous.
- Si vous prenez SANDOSTATIN pour le traitement de l'acromégalie, vous présentez un risque plus élevé de développer les troubles suivants :
  - Diabète de grossesse

- Haute pression
- Aggravation d'une maladie cardiaque
- Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter : on ne sait pas si SANDOSTATIN passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas durant votre traitement par SANDOSTATIN.

#### Nutrition

La prise de SANDOSTATIN peut diminuer la capacité d'absorber la vitamine B12 et les graisses alimentaires. Si vous recevez une alimentation par voie intraveineuse, il est possible aussi que la quantité de zinc dans votre organisme augmente. Votre médecin surveillera vos concentrations de graisses alimentaires, de vitamine B12 et de zinc durant votre traitement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SANDOSTATIN :**

- médicaments destinés à maîtriser la pression artérielle (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques)
- médicaments destinés à maîtriser le taux de sucre sanguin, c'est-à-dire la glycémie (p. ex., sulfonilurées, insuline et diazoxide)
- cimétidine
- cyclosporine
- bromocriptine
- médicaments contre la diarrhée (car ils exercent un effet sur l'absorption de l'eau et des électrolytes)
- le lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide (LUTATHERA<sup>MC</sup>), un médicament radiopharmaceutique. Si vous allez recevoir un traitement par LUTATHERA, votre médecin peut arrêter et/ou modifier votre traitement par SANDOSTATIN.

**Comment prendre SANDOSTATIN :**

**Dose habituelle :**

- Votre médecin vous indiquera quelle dose de SANDOSTATIN vous devez prendre tous les jours. Votre médecin vous indiquera également comment vous devez diviser votre dose tout au long de la journée.
- SANDOSTATIN doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée)..
- Assurez-vous que la quantité de médicament contenue dans la seringue correspond bien à la dose prescrite par le médecin.

**Comment préparer une injection de SANDOSTATIN?**

La solution de SANDOSTATIN est offerte en ampoules ou en flacons multidoses. Avant l'administration, on doit examiner la solution et ne pas l'utiliser si on y voit des particules en suspension ou si la solution a changé de couleur.

En utilisant le médicament à la température ambiante au lieu de l'employer à la sortie du réfrigérateur, on peut atténuer la sensation de brûlure que certains patients éprouvent au point d'injection.

**Ampoules**

1. Avant de rompre l'ampoule, tapoter le col de celle-ci afin que le médicament s'écoule complètement dans la partie renflée.
2. Lorsque l'ampoule est ouverte, y introduire l'aiguille et tirer sur le piston pour remplir la seringue de la quantité requise de médicament (votre médecin ou l'infirmière vous expliquera comment interpréter les graduations sur la seringue, afin que vous puissiez la remplir de la dose exacte qui vous a été prescrite). Jeter toute quantité de médicament non utilisée.
3. S'assurer que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Si c'est le cas, tenir la seringue verticalement (l'aiguille pointant vers le haut) et tapoter légèrement le cylindre de la seringue pour amener les bulles d'air vers le haut. Ceci permet de pousser les bulles hors de la seringue. Appuyer doucement sur le piston pour pousser les bulles hors de la seringue.

### **Flacons multidoses**

1. Retirer le sceau d'aluminium.
2. Essuyer le bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
3. Retirer le capuchon qui recouvre l'aiguille et introduire celle-ci dans le bouchon de caoutchouc du flacon.
4. Laisser l'aiguille dans le flacon.
5. Tourner le flacon et la seringue à l'envers. Garder la pointe de l'aiguille dans le liquide. Tirer doucement sur le piston pour remplir la seringue de la quantité prescrite de SANDOSTATIN (votre médecin ou l'infirmière vous expliquera comment interpréter les graduations sur la seringue, afin que vous puissiez la remplir de la dose exacte qui vous a été prescrite).
6. Remettre le flacon et la seringue à l'endroit.
7. Retirer l'aiguille du flacon.
8. S'assurer que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Si c'est le cas, tenir la seringue verticalement (l'aiguille pointant vers le haut) et tapoter légèrement le cylindre de la seringue pour amener les bulles d'air vers le haut. Ceci permet de pousser les bulles hors de la seringue. Appuyer doucement sur le piston pour pousser les bulles hors de la seringue.

### **Comment injecter une dose de SANDOSTATIN :**

1. Choisir un point sur la hanche, la cuisse ou l'abdomen pour faire l'injection.
2. Nettoyer l'endroit choisi avec un tampon imbibé d'alcool et garder ce dernier à portée de la main.
3. Tenir la seringue comme un crayon et retirer le capuchon qui recouvre l'aiguille.
4. À l'aide du pouce et de l'index de l'autre main, pincer légèrement la peau de façon à former un pli au niveau du point d'injection. Ce pli permet de détacher le tissu sous-cutané du muscle qu'il recouvre.
5. Tenir la seringue à un angle de 45 ° et introduire rapidement toute l'aiguille dans le pli cutané.
6. Après y avoir inséré l'aiguille, lâcher le pli.
7. Tirer légèrement le piston pour vérifier si l'aiguille n'a pas touché de vaisseau sanguin (ce qu'il faut éviter). Si un peu de sang apparaît dans la seringue, l'endroit choisi n'est pas propice à l'injection. Retirer alors l'aiguille, jeter la seringue et l'aiguille, et recommencer l'opération à un autre endroit.
8. Lorsque l'aiguille a été bien insérée, injecter lentement tout le médicament.

9. Lorsque le médicament a été injecté, placer le tampon imbibé d'alcool sur le point d'injection. Presser légèrement.
10. Retirer l'aiguille en la tenant dans le même angle qu'à l'injection.
11. Presser légèrement le tampon imbibé d'alcool sur la peau pendant environ 5 secondes.
12. Remettre le capuchon sur l'aiguille et déposer la seringue et l'aiguille dans un contenant sûr. Ne pas les réutiliser. Les seringues et les aiguilles à usage unique permettent de diminuer le risque d'infection. Conserver les seringues et les aiguilles qui ont déjà servi dans une boîte métallique (une boîte à café vide par exemple). Lorsque cette dernière est pleine, la jeter dans une poubelle munie d'un couvercle. Ces précautions préviendront les blessures (surtout chez les enfants).

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez reçu trop de SANDOSTATIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de vous faire une injection au moment prévu, demandez conseil à votre médecin. Ne doublez pas la dose lors de votre prochaine injection.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SANDOSTATIN?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SANDOSTATIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- lourdeur dans les bras et les jambes
- arthrite
- changement du comportement
  - anxiété, tristesse, humeur changeante ou mauvaise humeur
- congestion nasale
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- bouche sèche
- perte de conscience
- selles grasses, selles molles, décoloration des selles
- sensation de lourdeur dans l'estomac
- fièvre
- flatulence (gaz)
- symptômes semblables à ceux de la grippe ou du rhume
- rougeur du visage ou bouffées de chaleur
- douleur aux pieds, au dos, aux articulations ou aux jambes
- maux de tête
- hémorroïdes
- perte de cheveux
- crampes dans les jambes
- perte d'appétit

- nausées
- saignements de nez
- bourdonnement, tintement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles
- mal de gorge
- douleur à l'estomac ou malaises à l'estomac après un repas
- enflure, douleur, éruption cutanée, sensation de brûlure ou ecchymoses (bleus) au point d'injection
- fatigue ou difficulté à dormir
- enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles ou du visage
- vomissements
- faiblesse ou manque d'énergie
- gain de poids

Le traitement par SANDOSTATIN peut modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne et de la fonction hépatique.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Pierres dans la vésicule biliaire ( <i>lithiase biliaire</i> ), inflammation de la vésicule biliaire ( <i>cholécystite</i> ) et inflammation des canaux biliaires ( <i>cholangite</i> ) : douleurs abdominales fortes au quadrant supérieur droit qui persistent pendant des heures surtout après un repas très gras, avec possibilité de nausées et de vomissements, fièvre		√	
Problèmes de vision		√	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, c'est-à-dire des reins, des uretères, de la vessie ou de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, besoin d'uriner fréquemment, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine trouble		√	
Battements cardiaques lents ( <i>bradycardie</i> )		√	
<b>PEU COURANT</b>			



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas s'accompagnant de violents maux d'estomac)			√
Diabète, aggravation du diabète ou taux de sucre sanguin élevé : grande soif, besoin d'uriner fréquemment, fatigue, vision brouillée		√	
Taux de sucre sanguin faible ( <i>hypoglycémie</i> ) : sensation de faim, étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, transpiration, sensation de fatigue		√	
Ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde ( <i>hypothyroïdie</i> ) occasionnant des modifications du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids, ainsi que de la fatigue, une sensation de froid ou une enflure au niveau du cou		√	
Inflammation du foie ( <i>hépatite</i> ) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle		√	
Battements cardiaques rapides (tachycardie)		√	
<b>RARE</b>			
Réactions allergiques de la peau : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
(thrombocytopénie); tendance à saigner ou à se faire des ecchymoses (bleus) plus facilement que d'habitude, fatigue, faiblesse			
Réaction allergique ( <i>anaphylaxie</i> ) (difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, picotements et, dans certains cas, chute de la tension artérielle pouvant causer des étourdissements ou une perte de conscience)			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

SANDOSTATIN doit être conservé au réfrigérateur, à une température allant de 2 à 8 °C. Cependant, les doses quotidiennes de SANDOSTATIN (en ampoules ou en flacons multidoses) peuvent être conservées à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant 2 semaines. Ouvrir les ampoules juste avant l'administration et **jeter** toute quantité de médicament non utilisée.

Conserver les contenants dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.  
Ne pas utiliser SANDOSTATIN (ampoules ou flacons multidoses) après la date de péremption.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de SANDOSTATIN :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : le 19 avril 2021

SANDOSTATIN est une marque déposée.

LUTATHERA est une marque de commerce.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>**

#### Acétate d'octréotide injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SANDOSTATIN LAR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SANDOSTATIN LAR**.

#### Pour quoi SANDOSTATIN LAR est-il utilisé ?

SANDOSTATIN LAR est utilisé chez les adultes atteints des maladies suivantes dont les symptômes sont adéquatement maîtrisés par SANDOSTATIN :

- tumeurs carcinoïdes métastatiques. SANDOSTATIN LAR traite la diarrhée grave et les rougeurs du visage associées à ces tumeurs;
- tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes). SANDOSTATIN LAR traite la diarrhée aqueuse (très liquide) et abondante causée par ces tumeurs;
- acromégalie. L'acromégalie est une maladie entraînant une surproduction d'hormones de croissance par une glande située dans le cerveau. SANDOSTATIN LAR est utilisé pour traiter les personnes atteintes de cette maladie :
  - lorsque d'autres types de traitement contre l'acromégalie (chirurgie ou radiothérapie) ne conviennent pas ou sont inefficaces;
  - dans l'intervalle précédant la manifestation des pleins effets de la radiothérapie.

#### Comment SANDOSTATIN LAR agit-il?

SANDOSTATIN agirait en :

- diminuant la surproduction des hormones de croissance fabriquées par l'hypophyse (une glande de la taille d'un pois située à la base du cerveau). Une trop grande quantité d'hormones de croissance mène à une augmentation de la croissance des tumeurs.
- ralentissant la surproduction de certaines hormones et autres substances apparentées produites par l'estomac, les intestins ou le pancréas. Cette surproduction d'hormones peut causer des rougeurs au visage et de la diarrhée.
- augmentant l'absorption de l'eau par l'organisme.

#### Quels sont les ingrédients dans SANDOSTATIN LAR?

Ingrédient médicamenteux : octréotide sous forme d'acétate d'octréotide

Ingrédients non médicamenteux

Poudre (en flacon) : poly (DL-lactide-co-glycolide) et mannitol

Diluant (en seringue préremplie) : carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poloxamère 188 et eau stérile

#### SANDOSTATIN LAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

SANDOSTATIN LAR est offert en trousse comprenant :

- 1 flacon en verre
  - Poudre pour suspension (flacon de verre de 6 mL) : 10, 20 ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate)
- 1 seringue préremplie contenant 2 mL de diluant servant à mettre la poudre en suspension
- 1 adaptateur de flacon servant à faire passer le diluant de la seringue préremplie au flacon de poudre, sans avoir à manipuler d'aiguille
- 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19; 1,5 po)
- 1 brochure d'instructions renfermant le mode d'emploi détaillé

**Ne prenez pas SANDOSTATIN LAR si :**

- vous êtes allergique à l'acétate d'octréotide, à un autre ingrédient de la préparation, ou à son emballage.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SANDOSTATIN LAR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous faites de la haute pression (*hypertension*)
- votre taux de glucose (sucre) dans le sang est trop élevé (*hyperglycémie*) ou trop faible (*hypoglycémie*). Prendre SANDOSTATIN LAR peut aussi entraîner un diabète. Votre médecin surveillera votre concentration de sucre dans le sang au début du traitement ou lors de tout changement de dose.
- vous avez ou avez eu des calculs biliaires ou d'autres problèmes biliaires. L'utilisation à long terme de SANDOSTATIN LAR peut entraîner des calculs biliaires et d'autres problèmes connexes.
- vous avez ou avez eu des troubles du pancréas
- vous avez des problèmes au foie (p. ex., cirrhose du foie)
- vous avez des problèmes aux reins et avez besoin de dialyse
- vous avez des problèmes au cœur. Une fréquence cardiaque (nombre de battements par minute) anormale et un rythme cardiaque irrégulier ont été signalés durant le traitement par SANDOSTATIN. Si vous prenez des médicaments pour la haute pression, votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pendant le traitement par SANDOSTATIN LAR.

**Autres mises en garde à connaître :**

Si vous prenez SANDOSTATIN LAR, vous pourriez avoir les effets suivants :

- Croissance de tumeurs. Celles-ci peuvent avoir des complications sérieuses (c.-à-d. des problèmes de vision). Votre médecin surveillera votre état et pourrait vous prescrire d'autres traitements.
- Hypothyroïdie (baisse de la concentration d'hormone thyroïdienne). Si vous recevez un traitement de longue durée par SANDOSTATIN LAR, votre médecin voudra peut-être vérifier périodiquement votre fonction thyroïdienne.

**Grossesse et l'allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous êtes apte à devenir enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre médecin.

- Si vous tombez enceinte ou si vous croyez être enceinte durant votre traitement par SANDOSTATIN LAR, prévenez immédiatement votre médecin.

- Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement par SANDOSTATIN LAR. Consultez votre médecin pour savoir quelles méthodes contraceptives seraient les plus appropriées pour vous.
- Si vous prenez SANDOSTATIN LAR pour le traitement de l'acromégalie, vous présentez un risque plus élevé de développer les troubles suivants :
  - Diabète de grossesse
  - Haute pression
  - Aggravation d'une maladie cardiaque
- Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter : on ne sait pas si SANDOSTATIN LAR passe dans le lait maternel. N'allaites pas durant votre traitement par SANDOSTATIN LAR.

#### Nutrition

La prise de SANDOSTATIN LAR peut diminuer la capacité d'absorber la vitamine B12 et les graisses alimentaires. Si vous recevez une alimentation par voie intraveineuse, il est possible aussi que la quantité de zinc dans votre organisme augmente. Votre médecin surveillera vos concentrations de graisses alimentaires, de vitamine B12 et de zinc durant votre traitement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent peuvent être associés à des interactions médicamenteuses avec SANDOSTATIN LAR :**

- médicaments destinés à maîtriser la pression artérielle (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques)
- médicaments destinés à maîtriser le taux de sucre sanguin, c'est-à-dire la glycémie (p. ex., sulfonilurées, insuline et diazoxide)
- cimétidine
- cyclosporine
- bromocriptine
- médicaments contre la diarrhée (car ils exercent un effet sur l'absorption de l'eau et des électrolytes)
- le lutétium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide (LUTATHERA<sup>MC</sup>), un médicament radiopharmaceutique. Si vous allez recevoir un traitement par LUTATHERA, votre médecin peut arrêter et/ou modifier votre traitement par SANDOSTATIN LAR.

#### **Comment prendre SANDOSTATIN LAR :**

C'est votre médecin ou votre infirmière qui vous donnera votre injection de SANDOSTATIN LAR.

SANDOSTATIN LAR est administré sous forme d'injection dans les muscles fessiers. À chaque injection, le médecin ou l'infirmière alternera, c'est-à-dire qu'il ou elle fera l'injection tantôt dans la fesse gauche et tantôt dans la fesse droite.

Il faut inspecter les flacons avant l'utilisation. Ne pas utiliser si le flacon est endommagé, la poudre est décolorée ou contient des particules inhabituelles.

#### **Dose habituelle**

Dose : Un flacon à toutes les 4 semaines

Dose initiale habituelle : 20 mg toutes les 4 semaines. Selon votre état de santé, cette dose pourra ensuite être ajustée.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez reçu trop de SANDOSTATIN LAR, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous omettez une injection, veuillez communiquer le plus rapidement possible avec votre médecin.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SANDOSTATIN LAR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SANDOSTATIN LAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- changement de comportement
  - anxiété, tristesse, humeur changeante, nervosité ou difficulté à dormir
- douleur aux seins
- rhume
- nez qui coule ou nez bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, éternuements
- constipation
- crampes
- diarrhée
- décoloration des selles
- étourdissements
- perte de conscience
- selles grasses
- sensation de lourdeur dans l'estomac
- fièvre
- flatulence (gaz)
- symptômes semblables à ceux de la grippe
- perte de cheveux
- besoin urgent d'aller à la selle
- maux de tête
- bouffées de chaleur
- augmentation de la transpiration
- indigestion
- douleur aux jambes, aux muscles ou au dos
- perte d'appétit
- nausées
- saignements de nez
- douleur, enflure et/ou éruption cutanée au point d'injection
- éruption ou démangeaisons cutanées
- malaise à l'estomac après un repas
- douleur à l'estomac
- fatigue

- enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles ou du visage
- vomissements
- faiblesse ou manque d'énergie

Le traitement par SANDOSTATIN LAR peut modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne et de la fonction hépatique.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Pierres dans la vésicule biliaire ( <i>lithiase biliaire</i> ), inflammation de la vésicule biliaire ( <i>cholécystite</i> ) et inflammation des canaux biliaires ( <i>cholangite</i> ) (douleurs abdominales fortes au quadrant supérieur droit qui persistent pendant des heures surtout après un repas très gras, avec possibilité de nausées et de vomissements, fièvre)		√	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur de la peau, essoufflement, faiblesse		√	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, c'est-à-dire des reins, des uretères, de la vessie ou de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, besoin d'uriner fréquemment, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine trouble		√	
Battements cardiaques lents ( <i>bradycardie</i> )		√	
<b>RARE</b>			
Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas s'accompagnant de violents maux d'estomac)			√
Taux de sucre sanguin faible ( <i>hypoglycémie</i> ) : sensation de faim, étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, transpiration, sensation de fatigue		√	



<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
Diabète, aggravation du diabète ou taux de sucre sanguin élevé : grande soif, besoin d'uriner fréquemment, fatigue, vision brouillée		√	
Ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde ( <i>hypothyroïdie</i> ) occasionnant des modifications du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids, ainsi que de la fatigue, une sensation de froid ou une enflure au niveau du cou		√	
Inflammation du foie ( <i>hépatite</i> ) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle		√	
Battements cardiaques rapides ( <i>tachycardie</i> )		√	
<b>RARE</b>			
Réactions allergiques de la peau : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang ( <i>thrombocytopénie</i> ), tendance à saigner ou à se faire des ecchymoses (bleus) plus facilement que d'habitude, fatigue, faiblesse		√	
Réaction allergique ( <i>anaphylaxie</i> ) (difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, picotements et, dans certains cas, chute de la tension artérielle pouvant causer des étourdissements ou une perte de conscience)			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

La poudre SANDOSTATIN LAR et le diluant doivent être conservés au réfrigérateur, à une température allant de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Garder le flacon dans sa boîte pour le protéger de la lumière. Le flacon nécessaire à l'injection du jour peut être conservé à la température ambiante, mais doit être gardé à l'abri de la lumière. Toutefois, la suspension ne doit être préparée qu'immédiatement avant d'être administrée. Une fois le produit retiré du réfrigérateur, les flacons prennent habituellement 30 à 60 minutes pour atteindre la température ambiante.

Ne pas utiliser SANDOSTATIN LAR après la date de péremption.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de SANDOSTATIN LAR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : le 19 avril 2021

SANDOSTATIN LAR est une marque déposée.

LUTATHERA est une marque de commerce.