

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Octréotide 500 microgrammes

Sous forme d'acétate d'octréotide

Pour un flacon de 1 mL de solution injectable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à légèrement brunâtre.

pH de la solution : 3,9 à 4,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie. OCTREOTIDE KABI est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie

Soulagement des symptômes associés aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles (tumeurs GEP), par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir rubrique 5.1).

OCTREOTIDE KABI n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.

Prévention des complications de la chirurgie pancréatique.

Traitement en urgence, et prévention de la récurrence de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques. OCTREOTIDE KABI doit être utilisé en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.

Traitement des adénomes thyroïdiens :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Acromégalie

Dose initiale de 0,05 à 0,1 mg toutes les 8 ou 12 heures, en injection sous-cutanée (s.c). L'ajustement posologique doit être fondé sur le dosage mensuel des taux de GH et IGF-1 (objectif : GH < 2,5 ng/mL ; IGF-1 normale), les symptômes cliniques et la tolérance. Chez la plupart des patients, la posologie journalière optimale est de 0,3 mg. La dose maximale de 1,5 mg par jour ne devrait pas être dépassée. Chez les patients traités par une dose stable d'octréotide, un dosage du taux de GH doit être réalisé tous les 6 mois.

Si aucune réduction satisfaisante du taux de GH et aucune amélioration des symptômes cliniques n'ont été obtenues dans les 3 mois qui suivent le début du traitement par octréotide, le traitement doit être interrompu.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques

Dose initiale de 0,05 mg, 1 à 2 fois par jour, en injection sous-cutanée (s.c.). En fonction de la réponse clinique, de l'effet sur les taux d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique), et de la tolérance, la posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 0,1 à 0,2 mg, trois fois par jour. Dans des circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Les doses d'entretien doivent être ajustées au cas par cas.

Pour le traitement des tumeurs carcinoïdes, en l'absence de bénéfice clinique après une semaine de traitement avec la dose maximale tolérée d'octréotide, le traitement ne devrait pas être poursuivi.

Complications après chirurgie pancréatique

Dose de 0,1 mg, 3 fois par jour, en injection sous-cutanée, pendant 7 jours consécutifs, avec administration de la dose initiale le jour de l'intervention, au minimum 1 heure avant la laparotomie.

Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes

25 microgrammes/heure pendant 5 jours, en perfusion intraveineuse (i.v.) continue. OCTREOTIDE KABI peut être dilué dans une solution physiologique saline.

Chez les patients cirrhotiques présentant une hémorragie des varices gastro-œsophagiennes, l'octréotide a été bien toléré avec une administration par perfusion i.v. continue à des doses allant jusqu'à 50 microgrammes/heure pendant 5 jours.

Adénomes thyroïdiens

Une posologie de 100 microgrammes, trois fois par jour par injection sous cutanée (s.c.), est efficace dans la plupart des cas. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Au minimum 5 jours de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.

Utilisation chez les personnes âgées

Il n'existe aucune preuve de diminution de la tolérance ou de nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés traités avec de l'octréotide.

Utilisation chez les enfants

L'expérience de l'utilisation de l'octréotide chez l'enfant est limitée.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie du médicament peut être augmentée, nécessitant une adaptation de la dose d'entretien.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) à l'octréotide administré en injection sous-cutanée. Aucun ajustement de la posologie d'OCTREOTIDE KABI n'est donc nécessaire.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

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

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

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

Evènements cardiovasculaires

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

Effets sur la vésicule biliaire

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité vésiculaire et un risque accru de formation de boue et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par l'octréotide est estimée à environ 15 à 30 %. La prévalence dans la population générale est environ de 5 à 20 %. Il est cependant recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par OCTREOTIDE KABI puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement. La présence de calculs chez les patients traités par OCTREOTIDE KABI est généralement asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

Tumeurs GEP endocrines

Au cours du traitement des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques, de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par OCTREOTIDE KABI peuvent se produire, avec une réapparition rapide de symptômes sévères. Si le traitement est arrêté, les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître.

Métabolisme du glucose

OCTREOTIDE KABI peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur les sécrétions de GH, de glucagon et d'insuline. La tolérance au glucose post-prandial peut être perturbée, et dans certains cas, une hyperglycémie persistante peut être induite par une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont aussi été rapportés.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière relativement plus importante la sécrétion de GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés en début de traitement avec OCTREOTIDE KABI ainsi qu'à chaque modification de posologie. L'administration plus fréquente de doses plus faibles peut réduire les fortes variations de glycémie observées.

L'administration d'OCTREOTIDE KABI peut réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type 2 avec des réserves d'insuline partiellement intactes, l'administration d'OCTREOTIDE KABI pourrait augmenter la glycémie post-prandiale. Ainsi, il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

Varices œsophagiennes

Puisque après des épisodes hémorragiques de varices œsophagiennes, il existe un risque plus élevé d'apparition de diabète insulino-dépendant ou de modification des besoins en insuline chez les patients qui présentaient un diabète préexistant, une surveillance adaptée de l'équilibre glycémique est indispensable.

Réactions locales au site d'injection

Dans une étude de toxicité de 52 semaines conduite chez le rat, principalement réalisée chez des mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection s.c, et ceci uniquement pour la dose la plus élevée (environ 8 fois la dose maximale administrée à l'homme basée sur la surface corporelle). Chez le chien, aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a été observée au site d'injection s.c. lors d'une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines. Chez les patients traités par l'octréotide, dont certains depuis 15 ans, il n'a jamais été rapporté de formation tumorale au site d'injection. Toutes les informations disponibles à ce jour indiquent que les résultats observés chez le rat sont spécifiques à cette espèce et n'ont pas de pertinence pour l'utilisation du médicament chez l'homme (rubrique 5.3).

Nutrition

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par octréotide chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

Excipients

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par mL de solution, c'est à dire « sans sodium ».

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

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

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante d'OCTREOTIDE KABI (voir rubrique 4.4).

Il a été montré que l'octréotide réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimétidine.

L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de cette dernière.

Selon des données limitées de la littérature, les analogues de somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par le système enzymatique cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme on ne peut exclure que l'octréotide puisse avoir cet effet, les médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple la quinidine, la terfénadine) doivent être utilisés avec prudence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'exposition de la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas, les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues.

La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de 50% des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à une dose comprise entre 100 et 1200 microgrammes/jour d'OCTREOTIDE KABI s.c. ou entre 10 et 40 mg/mois d'octréotide LAR. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4% des cas de grossesse dont l'issue est connue sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec la prise d'octréotide.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable de ne pas utiliser OCTREOTIDE KABI au cours de la grossesse (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Au cours du traitement par OCTREOTIDE KABI, les patientes ne doivent pas allaiter.

Fertilité

On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâle et femelle traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel/jour (voir rubrique 5.3).

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

L'octréotide n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par OCTREOTIDE KABI.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), incluant les cas isolés.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques.

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences
Fréquent	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par ex : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Cholélithiase
Fréquent	Cholécystite, calculs biliaires, hyperbilirubinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie
Fréquent	Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Elévation du taux des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruption cutanée, alopecie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée

Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Tachycardie

Post-commercialisation

Les effets indésirables listés dans le tableau 2 ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Tableau 2 - Effets indésirables issus de la notification spontanée

Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire.
Affections hépatobiliaires	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique.
Affections cardiaques	Arythmies.
Investigations	Elévation du taux de phosphatases alcalines, élévation des taux de gamma-glutamyl-transférase.

Description de certains effets indésirables

Affections gastro-intestinales

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

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

Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être atténués en évitant de réaliser l'injection sous-cutanée d'OCTREOTIDE KABI au moment des repas, c'est-à-dire en injectant le produit entre deux repas ou avant le coucher.

Réactions au site d'injection

La douleur, les sensations de piqûre, de picotements ou de brûlure au site d'injection sous-cutanée, avec rougeur et gonflement, durent rarement plus de 15 minutes. La gêne locale peut être diminuée en laissant la solution atteindre la température ambiante avant l'injection ou en administrant un plus petit volume à une concentration plus élevée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.

Enzymes pancréatiques

Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées en général, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par de l'octréotide s.c., et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par de l'octréotide s.c.

Affections cardiaques

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Un nombre limité de cas de surdosages accidentels d'octréotide chez l'adulte et chez l'enfant ont été rapportés.

Pour les adultes, la dose allait de 2400 à 6000 microgrammes/jour administré en perfusion continue (100 - 250 microgrammes/heure) ou en sous-cutanée (1500 microgrammes/3 fois par jour). Les effets indésirables rapportés ont été les suivants : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.

Chez l'enfant, la dose allait de 50 à 3000 microgrammes/jour administré en perfusion continue (2,1 – 500 microgrammes/heure) ou en sous-cutanée (50 - 100 microgrammes). Le seul effet indésirable rapporté a été une hyperglycémie modérée.

Aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté chez des patients atteints de cancer recevant des doses d'octréotide de 3000 à 30 000 microgrammes/jour en plusieurs injections par voie sous-cutanée).

Le traitement du surdosage est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Somatostatine et analogues, Code ATC : H01CB02.

L'octréotide est un octapeptide de synthèse, dérivant de la somatostatine naturelle, possédant les mêmes propriétés pharmacologiques et dont la durée d'action est nettement prolongée.

Il inhibe l'augmentation pathologique de l'hormone de croissance (GH), ainsi que de peptides et de la sérotonine produits par le système endocrine gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Chez l'animal, l'octréotide est un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline, par rapport à la somatostatine, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.

Chez le sujet sain, il a été montré que l'octréotide inhibait :

- la libération de GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine, et d'autres peptides du système endocrinien GEP, de même que la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyroïdienne (TSH) induite par la TRH.

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

Chez les patients acromégales, l'octréotide diminue les taux plasmatiques de GH et d'IGF-1. Une réduction de GH de 50% ou plus se produit chez près de 90% des patients, et une diminution des taux plasmatiques de GH à des doses inférieures à 5 ng/mL peut être obtenue dans environ la moitié des cas. Chez la plupart des patients, l'octréotide réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie, tels que les céphalées, gonflement de la peau et des tissus mous, hyperhidrose, arthralgie et paresthésie. Chez les patients présentant un adénome hypophysaire volumineux, l'octréotide peut entraîner une diminution de la masse tumorale.

Chez les patients porteurs de tumeurs fonctionnelles du système endocrinien gastro-entéro-pancréatique, l'octréotide, en raison de ses divers effets endocriniens, modifie de nombreux paramètres cliniques. Une amélioration clinique et un bénéfice sur les symptômes sont observés chez des patients qui présentent des symptômes dus à leurs tumeurs persistant malgré des traitements

antérieurs, notamment chirurgie, embolisation de l'artère hépatique, et diverses chimiothérapies telles que la streptozocine et le 5-fluorouracile.

Les effets de l'octréotide dans les différents types de tumeurs sont les suivants :

Tumeurs carcinoïdes

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

VIPomes

La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration d'octréotide permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, l'examen par tomodensitométrie suggère que l'évolution tumorale a été ralentie ou stoppée, ou même une réduction de la masse tumorale, notamment de métastases hépatiques, a pu être observée. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'une réduction du taux plasmatique de VIP, qui peut même se normaliser.

Glucagonomes

L'administration d'octréotide entraîne dans la plupart des cas une amélioration notable de l'érythème migratoire nécrolytique qui caractérise ces tumeurs. L'octréotide a souvent un effet sur le diabète léger, mais cet effet n'est pas prononcé et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. Chez les patients atteints de cette pathologie, l'octréotide permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids. Bien que l'administration d'octréotide provoque souvent une baisse immédiate du taux plasmatique de glucagon, elle ne se maintient généralement pas au cours d'une administration prolongée, bien que l'amélioration des symptômes se maintienne.

Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. L'octréotide peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

Insulinomes

L'administration d'octréotide entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante, mais cette baisse peut être de brève durée (2 h env.). Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, l'octréotide peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

Prévention des complications après chirurgie pancréatique

Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration péri- et post-opératoire d'octréotide réduit l'incidence des complications post-opératoires typiques (par ex. fistule pancréatique, abcès et septicémie consécutive, pancréatite aiguë post-opératoire).

Hémorragie des varices gastro-oesophagiennes

Chez les patients présentant des hémorragies des varices gastro-oesophagiennes dues à une cirrhose, l'octréotide administré conjointement à un traitement spécifique (par ex. : sclérothérapie) est associé à un meilleur contrôle des saignements et de leurs récurrences précoces, à des besoins réduits en transfusion et à une amélioration de la survie à 5 jours. Bien que le mode d'action précis de l'octréotide ne soit pas complètement élucidé, il est supposé que l'octréotide réduit le débit sanguin splanchnique par inhibition des hormones vaso-actives (par ex. VIP, glucagon).

Adénomes hypophysaires thyrotropes

Les effets du traitement par octréotide ont été prospectivement observés chez 21 patients et mis en commun avec des séries de 37 cas publiés. Parmi 42 patients dont les données biochimiques sont évaluables, il y avait 81% des patients (n = 34) avec des résultats satisfaisants (réduction d'au moins 50 % de la TSH et réduction substantielle des hormones thyroïdiennes), tandis que 67 % (n = 28) avait des taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui s'étaient normalisés. Chez ces patients, la réponse a été maintenue pendant toute la durée du traitement (jusqu'à 61 mois, moyenne 15,7 mois).

En ce qui concerne les symptômes cliniques, une nette amélioration a été observée chez 19 patients sur 32 souffrant d'hyperthyroïdie clinique. Une réduction du volume de la tumeur supérieure à 20 % a été observée dans 11 cas (41%) avec une diminution supérieure à 50% dans 4 cas (15%). La réduction la plus précoce a été rapportée après 14 jours de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration s.c, l'octréotide est rapidement et complètement absorbé. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 30 minutes environ.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,27 L/kg de poids corporel et la clairance corporelle totale est de 160 mL/min. La liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de 65%. La quantité d'octréotide liée aux cellules sanguines est négligeable.

Élimination

La demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée est de 100 minutes.

Après administration IV, l'élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 90 minutes. La majeure partie du peptide est éliminé dans les selles ; approximativement 32% du produit est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Populations de patients particulières

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).

Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée pour les descendants mâles de la génération F1, mais aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus ont été temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.

Cancérogénicité / toxicité chronique

Chez les rats recevant de l'acétate d'octréotide, à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, des fibrosarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutané après 52, 104 et 113/116 semaines, principalement chez les mâles. Des tumeurs locales sont également apparues chez les rats témoins, mais le développement de ces tumeurs a été attribué à une fibroplasie anormale produits par des effets irritants soutenus aux sites d'injection, majorées par le véhicule acide lactique/mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semble être particulière aux rats. Aucune lésion néoplasique n'a été observée chez les souris recevant des injections sous-cutanées

quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, ou chez les chiens traités quotidiennement par des doses sous-cutanées de ce médicament pendant 52 semaines.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide (S)-lactique, bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH), mannitol, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans les solutions de nutrition parentérale totale.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert :

2 ans.

Le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du flacon.

Solution diluée :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour un usage quotidien, les flacons peuvent être conservés à 25°C pendant au maximum deux semaines.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL de solution injectable en flacon de 2 mL en verre incolore de type I, fermé par un bouchon en chlorobutyle scellé par un film en fluorocarbone et une capsule en aluminium de type flip-off.

Boîte de 1, 5 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après ouverture du flacon, le produit doit être utilisé immédiatement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Avant utilisation, la solution doit être inspectée visuellement à la recherche d'une décoloration ou de particules visibles.

Afin de diminuer la gêne locale, laisser la solution atteindre la température ambiante avant l'injection. Eviter de pratiquer plusieurs injections dans un intervalle de temps court et au même site d'injection.

Administration par voie sous-cutanée :

Par voie sous-cutanée, OCTREOTIDE KABI doit être utilisé non dilué.

Administration par voie intraveineuse :

Lorsque OCTREOTIDE KABI est administré en perfusion intraveineuse, le contenu d'un flacon de 0,5 mg doit être dissous dans 60 mL d'une solution physiologique saline, et la solution obtenue devra être perfusée en utilisant une pompe à perfusion.

Il est recommandé de préférentiellement utiliser des solutions physiologiques salines par rapport à du glucose ; OCTREOTIDE KABI pouvant perturber l'homéostasie du glucose.

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

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SÈVRES CEDEX

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

- 279 568-2 ou 34009 279 575 9 8 : 1 mL en flacon (verre). Boite de 1.
- 279 569-9 ou 34009 279 576 5 9 : 1 mL en flacon (verre). Boite de 5.
- 279 570-7 ou 34009 279 577 1 0 : 1 mL en flacon (verre). Boite de 30.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

Octréotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Octréotide (Sous forme d'acétate d'octréotide)500 microgrammes
Pour un flacon de 1 mL de solution injectable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide (S)-lactique, bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH), mannitol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Boite de 1, 5 ou 30 flacons.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Voie intraveineuse après dilution.

Lire la notice avant utilisation. Usage unique seulement.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture, une utilisation immédiate est recommandée, voir la notice pour plus d'informations.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

Sans objet.

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

Titulaire

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SÈVRES CEDEX

Exploitant

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SÈVRES CEDEX

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Petits conditionnements primaires

Flacon de 2 mL rempli à 1 mL.

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

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

Octréotide

SC ou IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 microgrammes/1 mL

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

Octréotide

Encadré

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?
3. Comment utiliser OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

OCTREOTIDE KABI est utilisé :

- dans l'acromégalie, une affection dans laquelle l'organisme fabrique trop d'hormone de croissance. Normalement, l'hormone de croissance contrôle la croissance des tissus, des organes et des os. Un excès d'hormone de croissance entraîne une augmentation de la taille des os et des tissus, essentiellement au niveau des mains et des pieds. OCTREOTIDE KABI diminue de façon marquée les symptômes de l'acromégalie tels que maux de tête, transpiration excessive, sensation d'engourdissement dans les mains et les pieds, fatigue et douleurs articulaires.
- pour soulager les symptômes associés à certaines tumeurs digestives (par ex. : tumeurs carcinoïdes, VIPomes, glucagonomes, gastrinomes, insulinomes). Ces maladies sont caractérisées par une production excessive de certaines hormones et d'autres substances secrétées par l'estomac, l'intestin ou le pancréas. Cette surproduction perturbe l'équilibre hormonal naturel de l'organisme, ce qui entraîne divers symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeurs cutanées, diarrhée, baisse de la pression artérielle, éruption cutanée et perte de poids.
- Le traitement par OCTREOTIDE KABI aide à contrôler ces symptômes.
- pour prévenir les complications après une chirurgie du pancréas. Le traitement par OCTREOTIDE KABI aide à réduire le risque de complications (par ex. : abcès dans l'abdomen, inflammation du pancréas) après l'opération.
- pour stopper les saignements et empêcher la réapparition de saignements dus à la rupture de varices œsophagiennes ou gastriques chez les patients atteints de cirrhose (maladie chronique du

foie). Le traitement par OCTREOTIDE KABI aide à contrôler les saignements et à réduire la nécessité de recourir à une transfusion.

- pour traiter les tumeurs hypophysaires qui produisent trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH). Trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) entraîne une hyperthyroïdie.

OCTREOTIDE KABI est utilisé pour traiter les personnes atteintes de tumeurs hypophysaires qui produisent trop d'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) :

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?

N'utilisez jamais OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable :

- si vous êtes allergique à l'octréotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés en rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin d'utiliser OCTREOTIDE KABI.

- si vous savez que vous avez actuellement ou avez eu par le passé des calculs biliaires ; parlez-en à votre médecin, car une utilisation prolongée d'OCTREOTIDE KABI peut favoriser la formation de calculs biliaires. Votre médecin pourra décider de contrôler votre vésicule biliaire régulièrement.
- si vous avez un taux de sucre dans le sang anormal, soit trop élevé (diabète) soit trop faible (hypoglycémie). Lorsque OCTREOTIDE KABI est utilisé pour traiter des saignements dus à des varices œsophagiennes ou gastriques, vos taux de sucre dans le sang doivent être contrôlés régulièrement.
- si vous avez eu dans le passé une carence en vitamine B12, votre médecin pourra décider de contrôler votre taux de vitamine B12 régulièrement.

Bilans et contrôles

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

Votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie.

Enfants

Les données relatives à l'utilisation d'OCTREOTIDE KABI chez l'enfant sont limitées.

Autres médicaments et OCTREOTIDE KABI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

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

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

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

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

OCTREOTIDE KABI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ce traitement est vraiment indispensable.

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

N'allaites pas pendant le traitement par OCTREOTIDE KABI. On ne sait pas si OCTREOTIDE KABI passe dans le lait maternel.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

OCTREOTIDE KABI n'a aucune influence ou qu'une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables que vous pourriez ressentir au cours du traitement par OCTREOTIDE KABI, tels que des maux de tête et de la fatigue, pourraient diminuer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable contient du sodium.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par mL, c'est-à-dire sans « sodium ».

3. COMMENT UTILISER OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

En fonction de la maladie traitée, OCTREOTIDE KABI est administré :

- par injection sous-cutanée (sous la peau) ou
- par perfusion intraveineuse (dans une veine).

En cas de cirrhose hépatique (maladie chronique du foie), le médecin pourra décider d'ajuster la dose d'entretien.

Votre médecin ou infirmier/ère vous expliquera comment faire une injection de OCTREOTIDE KABI sous la peau ; en revanche, la perfusion dans une veine doit toujours être effectuée par un professionnel de santé.

• Injection sous-cutanée

Le haut du bras, les cuisses et l'abdomen sont des régions appropriées pour les injections sous-cutanées.

Choisissez un nouveau site pour chaque injection sous-cutanée afin de ne pas irriter une zone en particulier. Les patients devant procéder eux-mêmes aux injections doivent recevoir des instructions précises de leur médecin ou infirmier/ère.

Si vous conservez ce médicament au réfrigérateur, il est recommandé de le laisser revenir à température ambiante avant de l'utiliser. Ceci réduira le risque de douleur au site d'injection. Vous pouvez le réchauffer en le tenant dans votre main mais ne le faites pas chauffer par un autre moyen.

Quelques patients ressentent une douleur à l'endroit de l'injection sous-cutanée. Cette douleur ne dure généralement que peu de temps. Si vous ressentez ce type de douleur, vous pouvez la soulager en massant doucement la zone douloureuse pendant quelques secondes après l'injection.

Avant d'utiliser une ampoule de OCTREOTIDE KABI, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. N'utilisez pas le médicament si vous remarquez une anomalie.

Si vous avez utilisé plus de OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable que vous n'auriez dû :

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

Les symptômes d'un surdosage sont les suivants : rythme cardiaque irrégulier, pression artérielle basse, arrêt cardiaque, apport réduit d'oxygène au cerveau, douleur sévère en haut de l'estomac, jaunissement de la peau et des yeux, nausée, perte d'appétit, diarrhée, faiblesse, fatigue, manque d'énergie, perte de poids, gonflement de l'abdomen, inconfort et taux élevé d'acide lactique dans le sang.

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

Si vous oubliez d'utiliser OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable :

Faites-vous faire une injection dès que vous vous en rendez-compte, puis continuez le traitement comme prévu. L'oubli d'une dose ne sera pas néfaste, mais certains symptômes pourraient réapparaître temporairement le temps que vous repreniez les injections.

N'injectez pas de dose double de OCTREOTIDE KABI pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable :

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

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

Effets indésirables très fréquents (peut affecter plus de 1 patient sur 10) :

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

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

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

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

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

Autres effets indésirables graves

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

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

Autres effets indésirables :

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

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

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

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

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Quelques patients ressentent une douleur à l'endroit de l'injection sous-cutanée. Cette douleur ne dure généralement que peu de temps. Si vous ressentez ce type de douleur, vous pouvez la soulager en massant doucement la zone pendant quelques secondes après l'injection.

Si vous utilisez OCTREOTIDE KABI en injection sous-cutanée, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être atténués si vous évitez de prendre vos repas au moment de l'injection. Il est donc recommandé d'injecter OCTREOTIDE KABI entre deux repas ou avant le coucher.

Déclaration des effets secondaires

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

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

5. COMMENT CONSERVER OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après « **EXP** »

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

Pour un usage quotidien, les flacons peuvent être conservés à 25°C **pendant au maximum deux semaines**.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour usage unique seulement.

Solution diluée :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

- La substance active est : l'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide).
1 ampoule de 1 mL de solution injectable contient 500 microgrammes d'octréotide sous forme d'acétate d'octréotide.
- Les autres composants sont : l'acide (S)-lactique, le bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH), le mannitol, l'eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'une solution injectable limpide, incolore à légèrement brunâtre.

Boîte de 1, 5 ou 30 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

Fabricant

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
61346 BAD HOMBURG V.D.H.
ALLEMAGNE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- **Perfusion intraveineuse (instructions destinées aux professionnels de santé).**

OCTREOTIDE KABI (acétate d'octréotide) est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures en solutions stériles de chlorure de sodium à 0,9 %. Cependant, étant donné que OCTREOTIDE KABI peut interférer avec l'homéostasie du glucose, il est recommandé d'utiliser des solutions de sérum salé physiologique plutôt que de glucose. Les solutions diluées sont physiquement et chimiquement stables pendant au moins 24 heures à des températures inférieures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, il est préférable d'administrer la solution diluée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la conservation avant administration sera sous la responsabilité de l'utilisateur et doit se faire à une température de 2-8°C. Avant l'administration, la solution doit être amenée à la température ambiante.

Le temps cumulé entre la dilution dans la solution de perfusion, la conservation au réfrigérateur et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 24 heures.

Pour une perfusion intraveineuse de OCTREOTIDE KABI, le contenu d'une ampoule de OCTREOTIDE KABI 0,5 mg doit être dilué dans 60 mL de sérum physiologique et la solution résultante doit être administrée à l'aide d'une pompe à perfusion. Cette opération doit être répétée aussi souvent que nécessaire jusqu'à ce que la durée de traitement prescrite soit atteinte.

Avant d'utiliser une ampoule de OCTREOTIDE KABI, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. N'utilisez pas le médicament si vous remarquez une anomalie.

- **Administration sous-cutanée**

Pour une administration en voie sous-cutanée, OCTREOTIDE KABI n'a pas besoin d'être dilué.

Dose de OCTREOTIDE KABI à utiliser

La dose de OCTREOTIDE KABI dépend de l'affection traitée.

- **Acromégalie**

Le traitement débute généralement à une dose allant de 0,05 à 0,1 mg toutes les 8 à 12 heures en injection sous-cutanée. Il est ensuite modifié selon son effet et le degré de soulagement des symptômes (tels que fatigue, transpiration et maux de tête) obtenu. La posologie journalière optimale est de 0,1 mg, 3 fois par jour, chez la plupart des patients. Une posologie maximale de 1,5 mg par jour ne doit pas être dépassée.

- **Tumeurs du tractus gastro-intestinal**

Le traitement débute généralement à une dose de 0,05 mg, 1 à 2 fois par jour, en injection sous-cutanée. En fonction de la réponse et de la tolérance, la posologie peut être progressivement augmentée à 0,1 à 0,2 mg 3 fois par jour. Dans les tumeurs carcinoïdes, le traitement devrait être interrompu s'il n'y a pas d'amélioration au bout d'1 semaine de traitement à la dose maximale tolérée.

- **Complications après une chirurgie pancréatique**

La posologie habituelle est de 0,1 mg 3 fois par jour en injection sous-cutanée pendant une semaine, en débutant au moins 1 heure avant l'intervention chirurgicale.

- **Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes**

La posologie recommandée est de 25 microgrammes/heure pendant 5 jours en perfusion intraveineuse continue. Une surveillance de la glycémie est nécessaire au cours du traitement.

- **Adénome hypophysaire thyroïdrotrope**

Une posologie de 100 microgrammes, trois fois par jour par injection sous cutanée, est efficace dans la plupart des cas. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Cinq jours au moins de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.