

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

- **Tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs GEP)**

Réduction des symptômes associés aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs GEP), comprenant :

- Les tumeurs carcinoïdes avec caractéristiques de syndrome carcinoïde,
- Les VIPomes,
- Les glucagonomes.

L'octréotide n'est pas un médicament anticancéreux et est donc dépourvu d'efficacité chez ces patients.

- **Acromégalie**

Traitement symptomatique et diminution des taux plasmatiques de GH (hormone de croissance) et des taux d'IGF-1 (facteur insulino-mimétique) chez des patients atteints d'acromégalie qui ne répondent que partiellement à la chirurgie ou la radiothérapie.

L'octréotide peut aussi être administré chez des patients atteints d'acromégalie qui ne peuvent pas supporter une opération ou qui ne souhaitent pas être opérés, ou au stade initial d'un traitement par radiothérapie jusqu'à ce que ce traitement soit efficace.

- **Prévention des complications après chirurgie pancréatique.**

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Tumeurs GEP

Posologie initiale de 50 microgrammes, par voie sous-cutanée, une ou deux fois par jour.

La posologie peut être progressivement augmentée à 100-200 microgrammes trois fois par jour en fonction de la réponse clinique, de la tolérance et des effets sur les concentrations hormonales produites par la tumeur (dans le cas des tumeurs carcinoïdes effet sur l'excrétion d'acide 5-hydroxy-indolacetic dans les urines). Dans des cas exceptionnels, des posologies plus élevées peuvent être nécessaires. Les posologies du traitement d'entretien sont variables en fonction des patients.

La voie d'administration recommandée est la voie sous-cutanée.

Cependant, dans certains cas lorsqu'une réponse rapide est souhaitée, par exemple en cas de crises carcinoïdes, la prise initiale recommandée d'OCTREOTIDE KABI peut être administrée par voie intraveineuse, diluée et administrée sous forme de bolus, en surveillant le rythme cardiaque.

Pour les tumeurs carcinoïdes, si aucune réponse bénéfique n'est observée après une semaine de traitement à la posologie maximale tolérée, le traitement doit être arrêté.

Acromégalie

La posologie initiale recommandée est de 50 à 100 microgrammes toutes les 8 ou 12 heures par voie sous-cutanée. Pour la plupart des patients, la posologie journalière optimale est de 200 à 300 microgrammes par jour. La posologie journalière ne doit pas dépasser 1500 microgrammes. La posologie doit être ajustée sur la base de mesures mensuelles des concentrations plasmatiques de GH et IGF-1 (valeurs cibles : GH < 2,5 ng/ml ; IGF-1 dans les valeurs normales) et en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Chez les patients stabilisés à une posologie donnée d'octréotide, le dosage de l'hormone de croissance (GH) doit être effectué tous les 6 mois.

Si aucune diminution significative du taux de GH ni aucune amélioration des symptômes cliniques n'ont été obtenues trois mois après le début du traitement, le traitement doit être interrompu.

Prévention des complications après chirurgie pancréatique

Une posologie de 100 microgrammes trois fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant sept jours consécutifs est recommandée, à partir du jour de l'opération, au moins une heure avant la laparotomie.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale ne modifie pas l'exposition totale (ASC : aire sous la courbe) à l'OCTREOTIDE KABI administré par voie sous-cutanée. Aucun ajustement de la posologie d'OCTREOTIDE KABI n'est donc nécessaire.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie d'OCTREOTIDE KABI peut être augmentée, ce qui nécessite un ajustement de la posologie d'entretien.

Patients âgés

Aucune modification de la tolérance ou de la posologie n'a été observée chez les sujets âgés traités avec l'octréotide.

Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation de l'octréotide chez des enfants est très limitée. Actuellement, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Méthode d'administration :

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant l'administration intraveineuse, voir rubrique 6.6.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La taille des tumeurs hypophysaires sécrétrices d'hormone de croissance pouvant parfois s'étendre, entraînant des complications sévères (comme des troubles graves de la vision), les patients doivent impérativement être étroitement surveillés. En cas de croissance tumorale, d'autres procédures devront être envisagées.

Une utilisation à long terme peut être envisagée chez les patients présentant des tumeurs sécrétrices d'hormones de croissance si la chirurgie ou la radiothérapie sont impossibles.

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux de l'hormone de croissance (GH) et la normalisation du taux de l'IGF-1 chez les patientes atteintes d'acromégalie peuvent potentiellement restaurer la fertilité. Il est donc conseillé aux femmes atteintes d'acromégalie et en âge de procréer, d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'octréotide (voir rubrique 4.6).

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

La survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux peut être réduite en évitant de manger au moment de l'injection, par exemple en faisant les injections entre les repas ou au moment du coucher.

Les effets indésirables au niveau du site d'injection 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.

Evènements cardiovasculaires

Des cas fréquents de bradycardies ont été rapportés (voir rubrique 4.8). L'ajustement posologique de certains médicaments tels que les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou ceux agissant sur la balance hydroélectrolytique peut être nécessaire.

Tumeurs GEP endocrines

Au cours du traitement des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques, il existe de rares cas d'échappement au contrôle symptomatique par l'octréotide, avec une réapparition de symptômes sévères.

Métabolisme du glucose

L'octréotide peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur la GH, le glucagon et l'insuline. La tolérance post-prandiale au glucose peut être perturbée, et dans certains cas, un état d'hyperglycémie persistant peut être induit par une administration chronique.

Des cas d'hypoglycémie ont aussi été observés. Des dosages sanguins de routine de la glycémie doivent être effectués.

Chez le patient avec 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 l'hormone de croissance et la sécrétion de glucagon que l'insuline, et que la durée d'inhibition de l'insuline est plus courte. Ces patients doivent être étroitement surveillés en début de traitement avec l'octréotide ainsi qu'à chaque modification de posologie. Le traitement doit être instauré à l'hôpital. L'administration plus fréquente de posologies plus faibles peut réduire les fortes variations de glycémie observées.

L'octréotide peut diminuer les besoins en insuline ou en anti-diabétiques oraux chez les patients traités pour un diabète insulino-dépendant. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type II avec des réserves d'insuline intactes, l'administration d'octréotide peut entraîner une augmentation postprandiale de la glycémie. Aussi, une surveillance de la tolérance au glucose et du traitement antidiabétique est recommandée.

Vésicule biliaire et évènements associés

L'octréotide exerce une activité inhibitrice sur la motilité de la vésicule biliaire, la sécrétion et l'écoulement de la bile et est connu pour être associé au développement de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement par l'octréotide est estimée à environ 15 à 30%.

En cas de traitement prolongé par octréotide, une échographie est recommandée avant traitement puis tous les 6 à 12 mois. L'apparition de calculs biliaires est généralement asymptomatique. Si les calculs sont symptomatiques ils doivent être traités de façon classique et avec une attention particulière lors de l'arrêt brutal du traitement.

Chez les patients présentant une cirrhose du foie, un ajustement de la posologie peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Réactions au site d'injection

Dans une étude de toxicité de 52 semaines chez le rat (avec une majorité de mâles), des sarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutanée uniquement à la dose la plus élevée (environ 40 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). 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 pendant 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 d'intérêt pour l'utilisation du médicament chez l'homme.

Alimentation

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

Il est recommandé de vérifier la présence de lipides dans les fèces lors d'un traitement prolongé et éventuellement d'envisager des mesures thérapeutiques appropriées (voir rubrique 4.8), bien que des carences nutritionnelles liées à la mauvaise absorption des lipides n'aient encore jamais été rapportées.

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

Excipients

Le médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml de solution, c'est-à-dire qu'il est presque « sans sodium ».

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

Une diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine et un retard de celle de la cimétidine ont été observés en cas de traitement par octréotide. Une augmentation de la biodisponibilité de la bromocriptine a été observée en cas d'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine.

Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à la suppression de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec l'octréotide, les médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (comme la quinine, la carbamazépine, la digoxine, la warfarine et la terfénaire) doivent être utilisés avec prudence.

L'octréotide réduit le débit sanguin hépatique d'environ 30%. Le risque d'interaction avec les médicaments dont le métabolisme dépend du débit sanguin hépatique doit être pris en compte.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu ou pas de données quant à l'utilisation de l'octréotide chez la femme enceinte.

En raison de son effet inhibiteur sur l'hormone de croissance, l'octréotide peut présenter un risque pour le fœtus.

Des études chez l'animal montrent un retard de croissance temporaire de la descendance (voir rubrique 5.3), pouvant être dû à des profils endocriniens spécifiques des espèces étudiées. Cependant, aucun effet fœtotoxique, tératogène ou autres effet sur la reproduction n'a été observé.

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

En conséquence, l'octréotide ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de stricte nécessité.

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

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de l'octréotide dans le lait maternel. Un risque chez le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu. Les femmes traitées par l'octréotide ne doivent pas allaiter leur enfant. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'octréotide dans le lait maternel.

Fertilité

Les troubles de la fertilité peuvent être rétablis au cours du traitement de l'acromégalie par l'octréotide.

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

Aucune donnée n'existe concernant les effets de l'octréotide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil clinique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par l'octréotide sont les troubles gastro-intestinaux, les troubles du système nerveux, les troubles hépatobiliaires et les troubles du métabolisme et de la nutrition.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques avec l'octréotide étaient la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées, les flatulences, les céphalées, la lithiase biliaire, l'hyperglycémie et la constipation. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient les vertiges, les douleurs localisées, les calculs biliaires, les troubles thyroïdiens (par exemple, diminution de thyrostimuline (TSH), diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), les selles molles, diminution de la tolérance au glucose, les vomissements, l'asthénie, et l'hypoglycémie.

Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec une distension abdominale progressive, des douleurs épigastriques sévères, une sensibilité et une défense abdominales.

La douleur, les sensations de piquûre, 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.

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

La survenue des effets indésirables gastro-intestinaux peut être diminuée en administrant l'octréotide en dehors des repas ou au moment du coucher.

De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés. En général, cet effet indésirable survient dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par l'octréotide et disparaît 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 l'octréotide.

Des cas isolés de colique hépatique ont été observés après l'arrêt brutal du traitement chez des patients acromégaliques présentant des agrégats ou des calculs biliaires.

Des modifications de l'ECG ont été également observées chez des patients atteints d'acromégalie ou de tumeurs carcinoïdes, telles que : prolongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, tension artérielle basse, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a cependant pas été établie car de nombreux patients atteints d'acromégalie ou de tumeurs carcinoïdes présentent des troubles cardiaques associés (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables rapportés

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

Les effets indésirables sont classés selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$),

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$),

Indéterminé (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

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 endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdisme, dysthyroïdie (diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie
Fréquent	Hypoglycémie, tolérance postprandiale au glucose diminuée, anorexie
Peu fréquent	Déshydratation

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences
Fréquent	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
Rare	Occlusion intestinale aiguë, douleurs épigastriques sévères, sensibilité abdominale, défense abdominale, pancréatite aiguë, pancréatite due à une lithiase biliaire
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Lithiase biliaire
Fréquent	Cholécystite, calculs biliaires, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Prurit, éruption cutanée, alopecie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Elévation du taux des transaminases

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 des médicaments provenant de déclarations spontanées

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

Pour les adultes, la posologie allait de 2 400 à 6 000 microgrammes / jour administré en perfusion continue (100 - 250 microgrammes /heure) ou en sous cutanée (1 500 microgrammes / 3 fois par jour). Les effets indésirables rapportés étaient arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhées, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.

Chez l'enfant, la posologie allait de 50 à 3 000 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 d'un cancer recevant des doses d'octréotide de 3000 à 30 000 microgrammes/jour (en doses fractionnées par voie sous-cutanée).

Le traitement du surdosage est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analogues des hormones hypothalamiques et hypophysaires, sandostatine et analogues, Code ATC : H01CB02.

Mécanisme d'action :

L'octréotide est un octapeptide synthétique analogue de la somatostatine naturelle, ayant des propriétés pharmacologiques identiques mais une plus longue durée d'action.

Il inhibe la sécrétion anormalement augmentée d'hormone de croissance (GH), et de peptides et de sérotonine, produits dans le système endocrine gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Effets pharmacodynamiques :

Chez l'animal, l'octréotide est un inhibiteur de la sécrétion de l'hormone de croissance, du glucagon et de l'insuline, plus puissant que la somatostatine, avec une meilleure sélectivité pour l'inhibition de l'hormone de croissance et du glucagon.

Chez des volontaires sains, il a été montré que l'octréotide, comme la somatostatine, inhibe :

- la sécrétion de GH stimulée par l'arginine, l'exercice et l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la sécrétion postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine, et d'autres peptides du système endocrine gastro-entéro-pancréatique; la libération d'insuline et de glucagon stimulée par l'arginine ;
- la sécrétion de thyrostimuline (TSH) stimulée par la thyrolibérine (TRH).

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe préférentiellement l'hormone de croissance (GH) plutôt que l'insuline. Son administration n'est pas suivie d'un effet rebond avec hypersécrétion d'hormones (par exemple, d'hormone de croissance chez le patient atteint d'acromégalie).

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration péri-opératoire et postopératoire d'octréotide diminue généralement l'incidence de complications postopératoires classiques, telles que : fistule pancréatique, abcès et infections postopératoires, pancréatite aiguë postopératoire.

Chez la majorité des patients atteints d'acromégalie, l'octréotide diminue les taux plasmatiques de GH et normalise les taux d'IGF-1. Chez de nombreux patients, l'octréotide diminue nettement les symptômes cliniques de la maladie, tels que les céphalées, la transpiration, les paresthésies, la fatigue, l'ostéo-arthralgie, et le syndrome du canal carpien. Chez certains patients présentant un adénome hypophysaire somatotrope, l'octréotide était associé à une régression de la masse tumorale.

Chez les patients atteints de tumeurs fonctionnelles du système endocrine gastro-entéro-pancréatique, le traitement par l'octréotide permet un contrôle continu des symptômes associés à la maladie sous-jacente. Les effets de l'octréotide sur les différents types de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques sont les suivants :

L'effet de l'octréotide sur la taille ou la vitesse de croissance de la tumeur ou sur la formation de métastases n'a pas été clairement montré.

Tumeurs carcinoïdes

Chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes, l'octréotide peut entraîner une amélioration des symptômes, en particulier les bouffées congestives et les diarrhées. Dans de nombreux cas, la diminution des symptômes est accompagnée d'une diminution du taux de sérotonine plasmatique et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indolacétique.

VIPomes

Ces tumeurs se caractérisent par une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'octréotide diminue la diarrhée sécrétoire sévère typique de cette pathologie, et améliore de ce fait la qualité de vie des patients. Cet effet s'accompagne d'une amélioration concomitante des anomalies des électrolytes, par exemple l'hypokaliémie, annulant la nécessité d'administrer une supplémentation entérale et parentérale en solutés et électrolytes. L'amélioration de l'état clinique est habituellement accompagnée d'une diminution des taux plasmatiques de VIP, qui peuvent revenir dans des valeurs normales.

Glucagonomes

L'administration d'octréotide entraîne dans la plupart des cas une amélioration non négligeable de l'érythème migratoire nécrolytique, caractéristique de cette pathologie. En cas de diabète sucré, souvent associé mais modéré, l'effet de l'octréotide est peu important et n'entraîne généralement pas de diminution des besoins en insuline ou des antidiabétiques oraux. Chez les patients atteints de cette pathologie, l'octréotide entraîne une amélioration de la diarrhée, et de ce fait un gain de poids. Bien que l'administration d'octréotide entraîne souvent une diminution immédiate des taux plasmatiques de glucagon ; celle-ci ne se maintient généralement pas en cas d'administration prolongée, malgré la persistance de l'amélioration symptomatique.

Prévention des complications après chirurgie pancréatique

Les études ont montré une diminution de l'incidence du développement de fistules lors de l'administration péri-opératoire et postopératoire d'octréotide en cas de chirurgie pancréatique. L'influence de l'octréotide est moindre sur les autres complications postopératoires, tels que le développement d'abcès avec un risque de sepsis et de pancréatite aiguë. Les patients examinés devaient subir une résection du pancréas et/ou une pancréatico-jéjunostomie en raison d'une tumeur du pancréas, d'un carcinome péri-ampullaire ou d'une pancréatite chronique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée, l'octréotide est rapidement et totalement 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 intraveineuse, l'élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 90 minutes respectivement, environ 32% du produit est excrété sous forme inchangée dans les urines.

En cas d'administration sous-cutanée, l'insuffisance rénale ne modifie pas l'exposition totale (ASC) à l'octréotide. L'élimination peut être diminuée chez les patients atteints de cirrhose du foie mais celle-ci est inchangée chez les patients atteints de stéatose hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque pour les humains sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité de dose répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

Les études chez l'animal mettent en évidence un retard temporaire de croissance de la descendance, pouvant être dû à l'action pharmacodynamique de l'octréotide sur les espèces testées. Cependant, aucun effet fœtotoxique, tératogène ou autre effet sur la reproduction n'a été observé.

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 après dilution. 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 fluorocarbène et un opercule 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 :

Pour une utilisation intraveineuse, l'octréotide doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL avec rapport d'au moins 1 vol : 1 vol et ne dépassant pas 1 vol : 9 vol.

La dilution de l'octréotide dans une solution de glucose n'est pas recommandée.

Tout produit 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 SEVRES CEDEX

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

- 585 507-7 ou 34009 585 507 7 5 : 1 mL en flacon (verre). Boîte de 1.
- 585 508-3 ou 34009 585 508 3 6 : 1 mL en flacon (verre). Boîte de 5.
- 585 510-8 ou 34009 585 510 8 6 : 1 mL en flacon (verre). Boîte de 30.

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter 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.

Boîte 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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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 (entre 2°C et 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 SEVRES CEDEX

Exploitant

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

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

2. MODE D'ADMINISTRATION

SC ou IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE 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 l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable et dans quel 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. Informations supplémentaires.

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

Classe pharmacothérapeutique

OCTREOTIDE KABI est un médicament contenant une hormone de synthèse qui inhibe la sécrétion d'autres hormones, de manière similaire à une hormone naturellement présente dans l'organisme, appelée somatostatine. Par conséquent, les symptômes des maladies dans lesquelles les hormones jouent un rôle peuvent diminuer ou disparaître.

Indications thérapeutiques

OCTREOTIDE KABI est utilisé pour :

- a) Traiter la croissance excessive des os et des tissus mous, en particulier ceux du nez, de la mâchoire inférieure et des oreilles, après la puberté. Cette maladie est appelée **acromégalie**. La libération excessive d'hormones spécifiques crée l'acromégalie et dans la plupart des cas, la production excessive d'hormones est causée par un grossissement de l'hypophyse (adénome de l'hypophyse). Les symptômes incluent : une augmentation excessive de la taille, fatigue, taches pigmentées sur la peau, douleurs dans les articulations et transpiration.

OCTREOTIDE KABI peut être bénéfique chez les patients ayant une acromégalie et :

- qui ne tirent pas de bénéfice d'une opération ou d'une radiothérapie (rayons)
 - qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas être opérés ou qui sont en attente d'être opérés, ou
 - qui sont au début d'une radiothérapie
- b) Soulager les symptômes comme des rougeurs, une diarrhée ou une faible tension artérielle et qui sont associés à des **tumeurs** rares de l'estomac, de l'intestin ou du pancréas causés par la surproduction d'hormones spécifiques ou d'autres substances naturelles.
 - c) Prévenir les complications avant une **opération du pancréas** (une glande qui sécrète des enzymes digestives et des hormones) comme une inflammation ou une infection.

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

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).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable :

Si vous êtes concerné ou avez été concerné par l'une des conditions suivantes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin :

- si vous ressentez des **problèmes de vue**. Cela peut être lié à l'accroissement de la taille d'une tumeur au niveau de l'hypophyse (une glande située dans le cerveau, près du nerf optique). Votre médecin doit vous examiner régulièrement et peut décider de commencer un autre traitement,
- si vous êtes une **femme en âge de procréer**, vous devez demander conseil pour utiliser un moyen de contraception approprié. En effet, la fertilité peut être rétablie pendant le traitement de l'acromégalie,
- si l'octréotide est utilisé en traitement au long cours, la **fonction thyroïdienne** doit être évaluée par votre médecin,
- si vous ressentez une **bradycardie** (ralentissement du rythme du cœur) il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments pour le cœur (par exemple, les bêta-bloquants ou les bloqueurs de canaux calciques),
- si vous êtes traités pour des symptômes associés **aux tumeurs de l'estomac ou de l'intestin** et si les symptômes sévères de ces tumeurs réapparaissent subitement et s'aggravent : parlez-en à votre médecin,
- si vous avez une tumeur qui produit de l'insuline (insulinome) ou si vous avez un diabète de type I ou II ou des **taux élevés ou bas de sucre dans le sang**, ce taux de sucre dans le sang doit être étroitement surveillé,
- si vous avez ou avez eu des **calculs biliaires**, dites-le à votre médecin, car les calculs biliaires peuvent survenir après un traitement au long cours par octréotide,
- si vous avez une **carence en vitamine B12**, votre dosage de vitamine B12 doit être évalué.

Enfants

- L'expérience de l'OCTREOTIDE KABI chez l'enfant est limitée. Demandez à votre médecin des informations sur l'utilisation chez l'enfant.

Interactions avec d'autres médicaments

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez, avez pris récemment un autre médicament, ou allez prendre des médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

OCTREOTIDE KABI et les médicaments suivants peuvent créer des interactions entre eux. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez ces médicaments :

- Ciclosporine : un médicament utilisé pour traiter et prévenir le rejet de greffe, traiter des maladies graves de la peau et des inflammations sévères des yeux et articulations,
- Cimétidine : un médicament utilisé pour réduire l'acidité dans l'estomac,
- Bromocriptine : un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson,
- Terfénadine : un médicament utilisé pour traiter les allergies,
- Quinine : un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre,
- Carbamazépine : un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et les neuropathies,
- Digoxine : un médicament utilisé pour traiter certains troubles cardiaques
- Warfarine : des médicaments utilisés en prévention des thromboses.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

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.

Fertilité

La fertilité peut être rétablie pendant le traitement par octréotide pour l'acromégalie. **Demandez conseil pour l'utilisation d'une contraception appropriée.**

N'utilisez pas OCTREOTIDE KABI pendant la grossesse ou si vous allaitez, sauf circonstances exceptionnelles définies par votre médecin.

Les connaissances sur l'utilisation d'OCTREOTIDE KABI pendant la grossesse et l'allaitement sont insuffisantes.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet d'OCTREOTIDE KABI sur la conduite ou l'utilisation de machine n'est pas connu.

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines, à moins que votre médecin ne vous y ait autorisé.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable

OCTREOTIDE KABI contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml de solution, c'est-à-dire sans sodium.

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

Instructions pour un bon usage

Respectez toujours les conditions d'utilisation d'OCTREOTIDE KABI indiquées par votre médecin ou votre pharmacien.

Demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

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

Posologie

Voici les posologies usuelles utilisées dans les différents types de traitement par octréotide.

Utilisation dans le traitement de l'acromégalie chez l'adulte (comme mentionné ci-dessus à la rubrique 1 point a))

- Posologie initiale : **50 à 100 microgrammes, deux ou trois fois par jour**, par injection sous-cutanée
- Votre médecin adaptera la posologie en fonction de votre réponse au traitement.
- Posologie maximale : **1500 microgrammes par jour**.

- Le traitement **doit être arrêté** s'il n'y a pas d'amélioration après **3 mois**.

Utilisation dans le traitement des symptômes des tumeurs de l'estomac, de l'intestin ou du pancréas (comme mentionné ci-dessus à la rubrique 1 point b))

- Posologie initiale : **50 microgrammes, une ou deux fois par jour**, par injection sous-cutanée.
- Votre médecin adaptera la posologie en fonction de votre réponse au traitement.
- Dans de rares cas, des dosages plus élevés que 200 microgrammes, trois fois par jour, peuvent être nécessaires.
- Posologie d'entretien : doit être déterminée individuellement.
- Le traitement **doit être arrêté** si aucun effet n'est observé après **une semaine**.

Utilisation de la prévention des complications avant une opération du pancréas (comme mentionné ci-dessus à la rubrique 1 point c)).

- Débuter le traitement **au moins une heure** avant l'opération.
- Posologie habituelle : **100 microgrammes trois fois par jour pendant 7 jours** par injection sous-cutanée.

Il est nécessaire de contrôler régulièrement le taux de sucre dans le sang.

Patients avec des problèmes hépatiques

Vote médecin peut ajuster la posologie d'entretien si vous avez une maladie chronique du foie (cirrhose).

Utilisation chez l'enfant

L'expérience de l'utilisation d'OCTREOTIDE KABI chez l'enfant est limitée. Votre médecin déterminera la posologie, s'il juge ce traitement adapté à l'enfant.

Durée du traitement

Celle-ci sera décidée par votre médecin. Il est possible que vous deviez utiliser OCTREOTIDE KABI toute votre vie.

Méthode d'utilisation

- La solution injectable **ne doit pas être mélangée** avec d'autres liquides.
- Il faut **s'assurer** de l'absence de particules en suspension avant administration.
- Ne chauffez pas la solution. Une fois la solution sortie du réfrigérateur, **laissez la atteindre la température ambiante** avant de l'injecter. Ceci permet de réduire la possibilité de survenue d'effets indésirables locaux.
- Administrer OCTREOTIDE KABI **entre les repas** ou **juste avant le coucher**, afin d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux.
- OCTREOTIDE KABI peut être injecté sous la peau ou dans une veine. Les injections dans les veines doivent être faites par un personnel médical expérimenté. **L'administration dans une veine doit toujours se faire à l'hôpital.**
- Votre médecin ou votre infirmière vous expliquera comment injecter OCTREOTIDE KABI sous la peau. Les sites appropriés pour ce type d'administration sont:
 - Le haut du bras
 - Les cuisses
 - L'abdomen.

Ne pas utiliser toujours le même site d'injection si plusieurs injections sont nécessaires dans un intervalle de temps court. Ceci réduit la possibilité de survenue d'effets indésirables locaux.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

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

Contactez votre médecin ou votre pharmacien **immédiatement**.

Les symptômes de surdosage peuvent être :

- Diminution brève du rythme cardiaque
- Bouffées de chaleur
- Crampes abdominales
- Diarrhées
- Sensation de vide dans l'estomac

- Nausées.

Ces symptômes disparaissent dans les 24 heures après l'administration. Le traitement du surdosage consiste à en combattre les symptômes.

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

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

Vous pouvez encore administrer la dose oubliée sauf s'il est presque l'heure de prendre la suivante. Dans ce cas, suivez le planning d'administration habituel.

Ne pas administrer une dose double d'OCTREOTIDE KABI pour compenser celle que vous avez oublié d'utiliser.

Risque de syndrome de sevrage

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

Ne pas arrêter le traitement par OCTREOTIDE KABI sans l'avis de votre médecin, car vos symptômes peuvent réapparaître.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Arrêtez de prendre OCTREOTIDE KABI et parlez-en à votre médecin, si vous ressentez :

- Une **réaction allergique sévère** avec des démangeaisons soudaines (urticaire), gonflement des mains, pieds, chevilles, visage, lèvres, bouche et gorge (qui peut provoquer des **difficultés pour avaler ou respirer**).
- Une **douleur intense** et soudaine au **niveau abdominal** qui peut être un symptôme d'une constipation aiguë ou d'une inflammation du pancréas. Cela peut survenir dans les premières heures ou les premiers jours de traitement.

Les effets indésirables peuvent survenir avec les fréquences suivantes :

Effets indésirables très fréquents (se produisant chez plus de 1 patient sur 10) :

- Taux de sucre dans le sang trop élevé.
- Maux de tête.
- Selles liquides (diarrhée), douleurs à l'estomac/au ventre, nausées, constipation sévère, gaz.
- Formation de calculs biliaires (en cas d'utilisation longue durée).
- Symptômes au point d'injection (durant rarement plus de 15 minutes) incluant une douleur locale, une irritation, des picotements ou chaleur, rougeur et/ou gonflement.

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

- Dysfonctionnement de la thyroïde : hypothyroïdie (conduisant à des taux bas d'hormones thyroïdiennes).
- Taux de sucre dans le sang faible, diminution de la tolérance au glucose, diminution de l'appétit.
- Vertige.
- Ralentissement du rythme cardiaque.
- Difficulté à respirer.
- Difficultés à digérer, vomissements, ballonnements.
- Selles grasses, molles ou décolorées.
- Inflammation de la vésicule biliaire, particules dans la bile.
- Augmentation du taux sanguin de bilirubine (produits de dégradation des pigments contenus dans les globules rouges).
- Démangeaisons, éruption, perte de cheveux.
- Augmentation du taux des transaminases (enzymes hépatiques).

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

- Déshydratation.
- Augmentation du rythme cardiaque.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Troubles au niveau de l'estomac et de l'intestin qui, dans de rares cas, peuvent ressembler à une constipation aiguë et sévère, accompagnés de douleurs abdominales intenses, d'une sensibilité de l'abdomen et/ou de réactions de défense de l'abdomen,
- Inflammation aiguë du pancréas,
- Inflammation du pancréas induite par des calculs biliaires (transaminases, particulièrement lors de l'utilisation au long cours).

Les effets indésirables suivants surviennent **spontanément**. Les fréquences ne sont pas connues :

- Réactions allergiques sévères
- Rythme cardiaque irrégulier,
- Inflammation aiguë du pancréas, du foie, accompagnée de coloration jaune des yeux et de la peau (avec ou sans blocage de la bile),
- Urticaire,
- Augmentation des taux des enzymes du foie (phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-transférase).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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.anism.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 hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte après « **EXP** ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

Conserver 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 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.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient OCTREOTIDE KABI 500 microgrammes/1 mL, solution injectable ?

La substance active est : l'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide).

1 flacon de 1 mL de solution injectable contient 500 microgrammes d'octréotide sous forme d'acétate d'octréotide.

Les autres composants sont :

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

Forme pharmaceutique et contenu

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 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

Exploitant

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.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet

Informations Internet

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:

Précautions particulières pour la manipulation

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

Avant l'administration, la solution doit être inspectée visuellement et doit être exempte de particules et sans changement de couleur.

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:

Pour un usage sous-cutané, OCTREOTIDE KABI doit être administré sans dilution.

Administration par voie intraveineuse:

Pour une utilisation intraveineuse l'octréotide doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml avec rapport d'au moins 1 vol : 1 vol et ne dépassant pas 1 vol : 9 vol.

La dilution de l'octréotide dans une solution de glucose n'est pas recommandée.

Autres

Sans objet.