

Mentions Légales Longues SIROCTID[®]

FORMES et PRÉSENTATIONS SIROCTID[®] 0,05 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie : boîte de 6 seringues de 1 ml. **SIROCTID[®] 0,1 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie :** boîte de 6 seringues de 1 ml. **SIROCTID[®] 0,5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie :** boîte de 6 seringues de 1 ml. **COMPOSITION SIROCTID[®] 0,05 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie :** chaque seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 50 µg d'octréotide sous forme d'acétate d'octréotide. **SIROCTID[®] 0,1 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie :** chaque seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 100 µg d'octréotide sous forme d'acétate d'octréotide. **SIROCTID[®] 0,5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie :** chaque seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 500 µg d'octréotide sous forme d'acétate d'octréotide. Ce médicament contient moins de 1 mmole (23 mg) de sodium par ml de solution (c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »). *Excipients :* acide (S)-lactique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables. **INDICATIONS** a) Réduction des symptômes associés aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs GEP), comprenant : - Les tumeurs carcinoïdes avec caractéristiques de syndrome carcinoïde. - Les VIPomes. - Les glucagonomes. **SIROCTID[®]** n'est pas un médicament anticancéreux et est donc dépourvu d'efficacité chez ces patients. b) Acromégalie : Contrôle symptomatique et abaissement 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 sont pas suffisamment contrôlés par la chirurgie ou la radiothérapie : - En traitement à court terme, avant chirurgie hypophysaire. - Ou en traitement à long terme chez les patients insuffisamment contrôlés par la chirurgie hypophysaire, la radiothérapie, un traitement par agoniste dopaminergique ou pendant la période intermédiaire avant que la radiothérapie soit efficace. - **SIROCTID[®]** est indiqué chez les patients acromégales pour lesquels la chirurgie n'est pas appropriée. Les résultats d'études à court terme montrent que la taille de tumeur est diminuée chez certains patients (avant chirurgie) ; cependant, aucune diminution complémentaire de la taille de la tumeur n'est attendue avec un traitement à long terme. c) Prévention des complications après chirurgie pancréatique. d) Hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes. Traitement en urgence des hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes et protection contre la récurrence de celles-ci ainsi que contre la récurrence des hémorragies chez des patients atteints de cirrhose du foie. **SIROCTID[®]** doit être utilisé en association à un traitement spécifique tel que la sclérothérapie endoscopique. **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION** Afin de diminuer la gêne occasionnée par le traitement, laisser **SIROCTID[®]** à température ambiante avant administration. Eviter les injections multiples à intervalles rapprochés au même site d'administration. **SIROCTID[®]** injectable doit être vérifié avant administration ; seules des solutions limpides doivent être utilisées. *Tumeurs GEP :* Une dose initiale de 50 µg, 1 ou 2 fois/jour, en injection sous-cutanée est recommandée. La dose peut être progressivement augmentée jusqu'à 100 à 200 µg 3 fois/jour ; en fonction de la réponse clinique. Dans des cas exceptionnels, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses d'entretien sont variables. La dose journalière maximale recommandée est de 600 µg. La voie d'administration recommandée est la voie sous-cutanée. Cependant, si une réponse rapide est souhaitée, en particulier en cas de crises carcinoïdes, la dose initiale recommandée de **SIROCTID[®]** peut être administrée par voie intraveineuse, diluée et administrée sous forme de bolus, en surveillant le rythme cardiaque par ECG. Pour les tumeurs carcinoïdes, si aucune

Mentions Légales Longues SIROCTID[®]

réponse bénéfique n'est observée avec la dose maximale tolérée de SIROCTID[®] après une semaine, le traitement doit être arrêté. *Acromégalie* : Doses initiales de 50 à 100 µg, 3 fois/jour, par injection sous-cutanée. Pour la plupart des patients, la dose journalière optimale est normalement de 200 à 300 µg/jour. La dose journalière ne doit pas dépasser 1500 µg/jour. Un ajustement de la dose doit être effectué sur la base de mesures mensuelles des concentrations d'hormones de croissance circulantes (GH ou IGF-1), des changements de la symptomatologie clinique et des effets indésirables éventuels. Si aucune diminution significative des taux d'hormone de croissance (GH) et aucune amélioration des symptômes cliniques n'a été obtenue 3 mois après le début du traitement avec SIROCTID[®], le traitement doit être interrompu. *Prévention des complications après chirurgie pancréatique* : Une dose de 100 µg 3 fois/jour, par injection sous-cutanée, pendant 7 jours consécutifs est recommandée, à partir du jour de l'opération, au moins une heure avant la laparotomie. *Hémorragies de varices gastro-œsophagiennes* : Une dose de 25 µg/heure par perfusion intraveineuse continue pendant 48 heures est recommandée. L'octréotide peut être dilué dans du sérum physiologique pour injection. Chez les patients cirrhotiques présentant des varices œsophagiennes, l'octréotide est administré par perfusion i.v. continue à des doses allant jusqu'à 50 µg/heure. Pour une administration intraveineuse cf. Modalités d'administration et d'élimination. *Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale* : L'insuffisance rénale ne modifie pas l'exposition totale (ASC : aire sous la courbe) à SIROCTID[®] administré par voie sous-cutanée et de ce fait aucun ajustement de dose de SIROCTID[®] n'est nécessaire. *Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique* : Chez les patients présentant une cirrhose du foie, la demi-vie de SIROCTID[®] peut être augmentée, ce qui nécessite un ajustement de la dose d'entretien. *Utilisation chez les personnes âgées* : Aucune modification de la tolérance ou de la posologie n'a été observée chez les sujets âgés traités avec SIROCTID[®]. *Utilisation chez les enfants* : L'expérience de l'utilisation de SIROCTID[®] chez des enfants est limitée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à l'octréotide ou à l'un des excipients de SIROCTID[®] (cf. Composition). **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI Général** L'octréotide doit être utilisé exclusivement sous la surveillance d'un spécialiste en milieu hospitalier comportant des installations appropriées de diagnostic et d'évaluation de la réponse au traitement. La taille des tumeurs hypophysaires sécrétrices d'hormone de croissance pouvant parfois augmenter, entraînant des complications graves (comme des troubles graves de la vision), les patients doivent impérativement être étroitement surveillés. En cas de survenue de signes d'expansion tumorale, d'autres procédures peuvent être recommandées. Les bénéfices thérapeutiques d'une réduction du taux d'hormone de croissance (GH) et de l'ajustement de la concentration du facteur insulino-mimétique (IGF-1) chez les patientes atteintes d'acromégalie peuvent potentiellement restaurer la fertilité. Pour les patientes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par l'octréotide si nécessaire. (Voir rubrique Grossesse et Allaitement). Chez les patients traités à long terme par l'octréotide, la fonction thyroïdienne doit être contrôlée. En cas de traitement par l'octréotide, la fonction hépatique doit être surveillée. **Evénements cardiovasculaires liés** Des cas peu fréquents de bradycardie ont été rapportés. L'adaptation de la dose de médicaments tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, ou des agents pour le contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique, peut être nécessaire. **Vésicule biliaire et les événements liés** L'incidence de la formation de calculs biliaires avec un traitement par l'octréotide est estimée entre 15 à 30%. L'incidence dans la population générale est de 5 à 20%. Une échographie de la vésicule biliaire est donc recommandée avant le traitement puis tous les 6 à 12 mois. Chez les patients traités par l'octréotide la présence de calculs biliaires est très souvent asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être

Mentions Légales Longues SIROCTID®

traités par une thérapie de dissolution avec des acides biliaires ou par chirurgie. **Tumeurs GEP** Pendant le traitement des tumeurs endocrines GEP, il peut y avoir de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par l'octréotide entraînant une récurrence rapide des symptômes graves. **Métabolisme du glucose** En raison de son action inhibitrice sur l'hormone de croissance, sur le glucagon et sur l'insuline, l'octréotide peut altérer la régulation du glucose. La tolérance au glucose post-prandial peut être affectée et, dans certains cas, l'état d'hyperglycémie persistante peut être induit à la suite de l'administration chronique. Chez les patients présentant un insulinome, l'octréotide, en raison de son pouvoir inhibiteur plus grand sur la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de glucagon que sur celle de l'insuline, et en raison de la courte durée de son action inhibitrice sur l'insuline, peut augmenter la sévérité et prolonger la durée de l'hypoglycémie. Ces patients doivent être étroitement surveillés lors de l'instauration du traitement par octréotide et lors de chaque changement de posologie. Les variations prononcées de la glycémie peuvent être réduites par l'administration plus fréquente de plus petites doses d'octréotide. L'octréotide peut diminuer les besoins en insuline chez les patients traités pour un diabète insulino-dépendant. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type II non insulino-dépendant, l'administration d'octréotide peut entraîner une augmentation post-prandiale de la glycémie. La glycémie doit être soigneusement surveillée. **Varices gastro-œsophagiennes** Un suivi approprié de la glycémie est impératif; en effet, après des épisodes d'hémorragie de varices œsophagiennes, il existe un risque augmenté de développement de diabète insulino-dépendant ou de modifications des besoins en insuline chez les patients diabétiques. **Réactions au site d'injection** Dans une étude de toxicité de 52 semaines chez les rats, surtout chez les mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection sous-cutanée et seulement à la dose la plus élevée (environ 40 fois la dose maximale chez l'homme). Aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a eu lieu au niveau du site d'injection sous-cutanée dans une étude de toxicité de 52 semaines chez le chien. Aucune formation de tumeur au niveau du site d'injection n'a été rapportée chez les patients traités par l'octréotide pendant 15 ans. Toutes les informations disponibles à l'heure actuelle indiquent que les résultats chez les rats sont spécifiques à l'espèce et n'ont aucune signification pour l'utilisation du médicament chez l'homme. **Nutrition** Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires. 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 l'octréotide. **INTERACTIONS** Une diminution de l'absorption intestinale de la cyclosporine et un retard de celle de la cimétidine ont été observés en cas de traitement par l'octréotide. Une augmentation de la biodisponibilité de la bromocriptine a été observée en cas d'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine. Des résultats publiés limités montrent que des analogues de somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique de substances connues pour être métabolisées par les enzymes du cytochrome P450, ceci pouvant être dû 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 un indice thérapeutique faible (comme la quinine, la terféndine), doivent être utilisés avec précaution. **GROSSESSE et ALLAITEMENT**
Grossesse : Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Dans l'expérience post-marketing, les données sur un nombre limité de grossesses exposées ont été rapportées chez des patientes atteintes d'acromégalie, cependant, dans la moitié des cas, les suites de grossesses sont inconnues. La plupart des femmes a été exposée à l'octréotide au cours du premier trimestre de la grossesse à des doses allant de 100 à 300 microgrammes par jour d'octréotide sous-cutané ou 20-30 mg par mois de la forme à libération lente d'octréotide.

Mentions Légales Longues SIROCTID®

Dans environ deux tiers des cas avec les résultats connus, les femmes ont décidé de poursuivre le traitement par l'octréotide pendant leur grossesse. Il n'y a pas eu de cas d'anomalies congénitales ou des malformations dues à l'utilisation de l'octréotide dans les cas des résultats de grossesses déclarés. Des études chez l'animal ont montré un retard transitoire de croissance de la progéniture qui pourrait être lié au profil endocrinien spécifique des espèces testées, mais il n'y avait aucune preuve d'effets foetotoxiques, tératogènes ou d'autres effets sur la reproduction. L'octréotide ne doit être prescrit aux femmes enceintes qu'en cas de besoin absolu (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi). **Allaitement** : Il n'est pas établi si l'octréotide passe dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'octréotide dans le lait maternel. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par l'octréotide. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de SIROCTID® sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors du traitement par l'octréotide comprennent des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépato-biliaires et du métabolisme et des troubles nutritionnels. Les réactions indésirables les plus fréquentes dans les essais cliniques avec l'administration de l'octréotide ont été la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées, les flatulences, les maux de tête, la lithiase biliaire, l'hyperglycémie et la constipation. D'autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient des étourdissements, des douleurs localisées, des calculs biliaires, des dysfonctionnements de la thyroïde (par exemple, diminution de la TSH, diminution de la T4 totale, et diminution de la T4 libre), des selles molles, une altération de la tolérance au glucose, des vomissements, de l'asthénie, et de l'hypoglycémie. Dans de rares cas, des effets secondaires gastro-intestinaux peuvent ressembler à une occlusion intestinale aiguë, avec distension abdominale progressive, de fortes douleurs épigastriques, des fragilités et rétentions abdominales. La douleur ou la sensation de piqûres, de picotements ou de brûlures au niveau du site d'injection sous-cutanée, avec rougeur et gonflement, durent rarement plus de 15 minutes. L'inconfort local peut être réduit en laissant la solution à température ambiante avant l'injection, ou en injectant un volume plus petit d'une solution plus concentrée. Bien que l'excrétion de graisses dans les fèces puisse augmenter, il n'existe aucune preuve à ce jour que le traitement à long terme par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle due à une malabsorption. La survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux peut être réduite en évitant les repas au moment de l'administration sous-cutanée de l'octréotide, c'est-à-dire, en l'injectant entre les repas ou avant le coucher. Dans de très rares cas, une pancréatite aiguë a été rapportée dans les 1^{ères} heures ou jours de traitement par l'octréotide sous-cutanée et résolue à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long court par l'octréotide. Des modifications de l'ECG ont été également observées chez des patients atteints d'acromégalie ou de tumeurs carcinoïdes telles que : prolongation de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, tension artérielle basse, transition R/S, onde R précoce, et modifications non-spécifiques de l'onde ST-T. La relation entre ces événements et le traitement par l'acétate d'octréotide n'a pas été établie car de nombreux patients atteints d'acromégalie ou de tumeurs carcinoïdes présentent des troubles cardiaques associés (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables suivants 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 ($\geq 1 / 10\ 000 - <1 / 1\ 000$) très rare ($<1 / 10000$), y compris cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. *Effets indésirables rapportés dans les études cliniques* : **Affections gastro-intestinales** : -Très fréquent :

Mentions Légales Longues SIROCTID®

Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences. - Fréquent : Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des fèces. **Affections du système nerveux** : - Très fréquent : Céphalées. - Fréquent : Vertiges. **Affections endocriniennes** : - Fréquent : Hypothyroïdie, dysfonctionnement de la thyroïde (par exemple, diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre). **Affections hépato-biliaires** : - Très fréquent : Lithiases biliaires. - 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 : Douleur localisée au site d'injection. **Investigations** : - Fréquent : Augmentation du taux de transaminases. **Affection de la peau et des tissus sous-cutanés** : - Fréquent : Prurit, éruption cutanée, alopecie. **Affections respiratoires** : - Fréquent : Dyspnée. **Affections cardiaques** : - Fréquent : Bradycardie. - Peu fréquent : Tachycardie.

Postcommercialisation : Les effets présentés ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible de déterminer la fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. : *Effets indésirables des médicaments provenant de déclarations spontanées* : **Affections du système immunitaire** : - Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : - Urticaire. **Affections hépato-biliaires** : - Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique. Cholestase, ictère, ictère cholestatique. **Affections cardiaques** : - Arythmie. **Investigations** : - Augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase.

SURDOSAGE Un nombre limité de surdosages accidentels a été rapporté avec l'octréotide chez les adultes et les enfants. Chez les adultes, des doses comprises entre 2400 et 6000 µg/jour, administrées en perfusion continue (100 à 250 µg/heure) ou sous-cutanée (1500 µg 3 fois /jour). Les événements indésirables rapportés ont été : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose, hépatite, diarrhées, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique. Chez les enfants, les doses comprises entre 50 et 3000 µg/jour, administrées en perfusion continue (2,1 à 500 µg / heure) ou par voie sous-cutanée (50 à 100 µg). Le seul effet indésirable rapporté a été une légère hyperglycémie. Aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté chez les patients atteints d'un cancer recevant l'octréotide à des doses de 3000 à 30000 µg / jour en doses fractionnées par voie sous-cutanée. *Traitement du surdosage* : Le traitement du surdosage est symptomatique.

PHARMACODYNAMIE Antihormone de croissance (code ATC : H01CB02). L'octréotide est un octapeptide synthétique analogue de la somatostatine naturelle, ayant des effets pharmacologiques identiques mais avec une plus longue durée d'action. Il inhibe la sécrétion anormalement augmentée d'hormone de croissance (GH), de peptides et de sérotonine produits dans le système endocrine gastro-entéro-pancréatique (GEP) (estomac, intestin et pancréas), tels que la gastrine, l'insuline et le glucagon. Chez les patients dont les symptômes n'ont pas été atténués par d'autres formes de traitement tels que la chirurgie, l'embolisation d'artère hépatique ou la chimiothérapie, l'octréotide diminue les symptômes dus à des tumeurs fonctionnelles du système endocrine gastro-entéro-pancréatique (GEP). 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. Chez des volontaires sains, il a été montré que l'octréotide inhibe la libération de GH stimulée par l'arginine, l'exercice et l'hypoglycémie induite par l'insuline, et inhibe la libération de thyrostimuline (TSH) stimulée par la thyrolibérine (TRH). Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe préférentiellement l'hormone de croissance (GH) et le glucagon plutôt que l'insuline. L'arrêt du traitement n'est pas suivi d'un effet rebond avec hypersécrétion d'hormones. Chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes, l'octréotide peut entraîner une diminution des symptômes, en particulier

Mentions Légales Longues SIROCTID®

les bouffées congestives et les épisodes de diarrhées. Dans de nombreux cas, une diminution du taux de sérotonine plasmatique et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) a été également observée. Les patients atteints de VIPomes 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, telle que l'hypokaliémie. La nécessité d'administrer des solutés et des électrolytes est de ce fait diminuée. Chez certains patients, la tomodynamométrie met en évidence un ralentissement ou un arrêt de la progression de la tumeur, voire une réduction de la tumeur, en particulier des métastases hépatiques. L'amélioration clinique est généralement accompagnée d'un abaissement des taux plasmatiques de VIP, voire d'une normalisation des taux. Dans les 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. L'administration d'octréotide entraîne souvent une diminution immédiate des taux plasmatiques de glucagon ; cette diminution ne se maintient généralement pas en cas d'administration prolongée, malgré la persistance de l'amélioration symptomatique. Chez les patients acromégales, l'octréotide diminue les taux plasmatiques de GH et d'IGF-1. Une diminution d'environ 50% ou plus du taux de GH peut être obtenue chez plus de 90% des patients ; une diminution du taux plasmatique de GH au-dessous de 5 ng/ml peut être obtenue approximativement chez 50% des patients. Chez la plupart des patients, l'octréotide diminue significativement les symptômes cliniques tels que maux de tête, gonflement de la peau et des tissus mous, hyperhidrose, arthralgies et paresthésies. Chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires de volume important, l'octréotide peut entraîner une diminution de la masse tumorale. Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration périopératoire et postopératoire d'octréotide diminue généralement l'incidence de complications postopératoires classiques, telles que : fistule pancréatique, abcès et infections, pancréatite aiguë postopératoire. Chez les patients présentant des hémorragies en raison de la présence de varices gastro-œsophagiennes dues à une cirrhose du foie sous-jacente, l'administration d'octréotide en association à un autre traitement spécifique, tel que la sclérothérapie, entraîne une amélioration du contrôle des hémorragies et de leurs récives précoces. Les besoins en transfusion sanguine sont diminués et le taux de survie à 5 jours est amélioré. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas totalement connu, l'octréotide diminuerait la circulation sanguine splénique par inhibition des hormones vasoactives telles que VIP et le glucagon.

PHARMACOCINÉTIQUE 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 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. La majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les selles ; approximativement 32 % du produit sont excrétés 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 ; celle-ci est inchangée chez les patients atteints de stéatose hépatique.

Mentions Légales Longues SIROCTID®

SECURITE PRECLINIQUE Toxicité aiguë : Des études de toxicité aiguë réalisées avec l'octréotide chez le cobaye montrent que la DL50 est de 72 mg/kg par voie i.v. et de 470 mg/kg par voie sous-cutanée. Chez la souris, la DL50 est de 18 mg/kg (i.v.). L'acétate d'octréotide est bien toléré chez des chiens ayant reçu jusqu'à 1 mg/kg par bolus i.v. **Toxicité après administration répétée** : Une étude de toxicité répétée de 26 semaines réalisée chez le chien, avec des doses i.v. allant jusqu'à 0,5 mg/kg, 2 fois/jour, montre des modifications progressives des cellules hypophysaires acidophiles contenant de la prolactine. Des examens complémentaires ont montré que cette modification reste dans les limites physiologiques et ne semble pas liée à l'administration d'octréotide. Aucune modification significative des taux plasmatiques d'hormones n'a été observée. Des singes rhésus femelles ayant reçu 0,5 mg/kg 2 fois/jour pendant 3 semaines ne présentent pas de modifications hypophysaires ou de modifications des taux plasmatiques de GH, de prolactine ou de glucose. **Tolérance locale** : Après injections répétées chez des souris ayant reçu le véhicule acide, une réaction inflammatoire et des fibroplasies ont été observées ; aucune réaction d'hypersensibilité due à l'acétate d'octréotide n'a cependant été observée dans le modèle du cobaye après administration intradermique. Dans une étude de toxicologie réalisée chez des rats majoritairement mâles, des sarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutanée après 52 semaines, uniquement avec la dose la plus élevée (environ 40 fois la dose maximale utilisée chez l'homme). Dans une autre étude toxicologique de 52 semaines réalisée chez le chien, aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a été observée au site d'injection sous-cutanée. Aucun cas de formation de tumeur au site d'injection n'a été observé chez des patients traités avec l'octréotide pendant des durées de traitement allant jusqu'à 15 ans. Toutes les informations disponibles à ce jour indiquent que les résultats obtenus chez le rat sont spécifiques de cette espèce et ne sont pas pertinents pour l'utilisation du médicament chez l'homme. **Mutagenicité** : L'octréotide et/ou ses métabolites n'ont pas de potentiel mutagène d'après des tests *in vitro* standards. Une augmentation des changements chromosomiques dans des cellules de hamster chinois V79 a été observée, *in vitro*, mais uniquement avec des concentrations élevées et cytotoxiques. Dans des lymphocytes humains incubés avec de l'acétate d'octréotide *in vitro*, les changements chromosomiques ne sont pas augmentés. Aucune activité blastogène (test du micronoyau chez le cobaye) n'a été observée *in vivo*. **Cancérogénicité** : Dans des études réalisées chez des souris traitées avec l'octréotide par voie sous-cutanée, à des doses journalières allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, la présence de fibrosarcomes, après 52, 104 et 113/116 semaines a été observée chez certains animaux, principalement des mâles. Des tumeurs sont également apparues dans le groupe témoin de souris, mais celles-ci étaient associées à des fibroplasies désorganisées produites par les effets irritants du véhicule acide. Chez des cobayes ayant reçu des injections sous-cutanées d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, aucune lésion néoplasique n'a été observée. L'étude de cancérogénicité chez la souris a également mis en évidence des carcinomes de l'endomètre, statistiquement significatifs pour la dose sous-cutanée la plus élevée de 1,25 mg/kg/jour. Cette observation était associée à une augmentation du taux d'endométries, un nombre diminué de corps lutéaux, une diminution des adénomes mammaires et la présence d'une dilatation luminale et d'un utérus glandulaire, suggérant un déséquilibre hormonal. Les données disponibles montrent que les tumeurs hormonodépendantes observées chez la souris sont spécifiques de cette espèce et ne sont donc pas pertinentes pour l'homme. **Toxicité sur la reproduction** : L'étude de fertilité, ainsi que les études des effets pré-, péri- et postnataux chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable sur la capacité de reproduction ou le développement fœtal pour des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Un retard de croissance de la progéniture, transitoire et peut-être dû à l'inhibition de GH due à l'activité pharmacodynamique excessive,

Mentions Légales Longues SIROCTID®

a été observé. Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque pour les humains sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité de dose répétée, génotoxicité et potentiel cancérigène. Les études chez l'animal mettent en évidence un retard de croissance de la progéniture, pouvant être dû à l'action pharmacodynamique de l'octréotide ; cependant, aucun signe d'effets fœtotoxiques, tératogènes ou d'autres effets sur la reproduction n'a été observé. **CONDITIONS DE CONSERVATION** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Dans le cadre d'une utilisation journalière, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant 30 jours maximum. Conserver les seringues préremplies dans la plaquette thermoformée, à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament dilué : 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. **MODALITES DE MANIPULATION et D'ELIMINATION** Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement pour détecter les changements de couleur ou les particules solides. Il est recommandé de ne pas mélanger ou diluer SIROCTID® avec d'autres médicaments à l'exception d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Pour usage unique exclusivement. **Administration par voie sous-cutanée** : Il est préférable d'administrer SIROCTID® par voie sous-cutanée, sans reconstitution ou dilution. **Administration par voie intraveineuse** : **Tumeurs endocrines digestives** : SIROCTID® doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (m/v) dans un rapport ne dépassant pas 1:100. **Rupture de varices œsocardiales** : Diluer le contenu d'une seringue de 500 µg dans 60 ml de solution de chlorure de sodium. Administrer en perfusion. L'octréotide peut être perfusé à des concentrations plus faibles. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** LISTE I. Prescription initiale hospitalière annuelle. **SIROCTID® 0,05 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie** : AMM : 34009 395 354 5 6. **Prix** : 31,37 euros (6 seringues 50µg/ml). **SIROCTID® 0,1 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie** : AMM : 34009 395 385 8 7. **Prix** : 55,66 euros (6 seringues 100µg/ml). **SIROCTID® 0,5 mg/ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue préremplie**: AMM : 34009 395 423 7 9 **Prix** : 251,54 euros (6 seringues 500µg/ml 1). Remb Séc soc à 100 %. Collect. **Titulaire de l'AMM** : CHEMI S.p.A, via dei Lavoratori 54 - 20092 Cinisello Balsamo – Italie. **Exploitant** : SIGMA-TAU FRANCE 14, boulevard des Frères Voisin - 92130 Issy-les-Moulineaux. (MLL-SIRO-V01-06/16).

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 39 et 40 de la loi n°2004-801 du 6 août 2006 (modifiant la loi du 6 janvier 1978 – « informatique et libertés ») relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, tout participant dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant. Il pourra exercer ce droit en écrivant au Pharmacien responsable de notre laboratoire. L'adresse mail : qualite@sigma-tau.fr est à votre disposition pour toute suggestion d'amélioration dans notre démarche qualité. Vous pouvez obtenir l'avis de la Commission de Transparence de ce produit en vous connectant sur le site suivant : <http://www.has-sante.fr>