

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr OCPHYL^{MD}

(Octréotide injectable)

50 µg/mL, 100 µg/mL et 500 µg/mL
octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide) par seringue préremplie de 1 mL

STÉRILE

Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.
6111 Avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date de révision :
22 mai 2014

Numéro de contrôle : 173385

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

Pr **OCPHYL**^{MD}

(Acétate d'octréotide injectable)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée et perfusion intraveineuse	Solution en seringues de 1 mL préremplies à usage unique : 50 µg/mL, 100 µg/mL ou 500 µg/mL	Acide lactique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (utilisé pour l'ajustement du pH).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Généralités

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

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

De plus, OCPHYL est indiqué pour prévenir les complications chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique à haut risque.

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

Tumeurs carcinoïdes

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

Tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes)

OCPHYL est indiqué dans le traitement de la diarrhée aqueuse et abondante qui accompagne les tumeurs sécrétant des peptides vasoactifs intestinaux (VIP). Des améliorations notables ont été

observées dans l'état général des patients qui étaient réfractaires aux traitements. En outre, le traitement par acétate d'octréotide produit une amélioration des anomalies des électrolytes (p. ex., l'hypokaliémie), ce qui permet souvent de diminuer l'administration de suppléments hydroélectrolytiques.

Acromégalie

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

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

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

Chez la plupart des patients, OCPHYL réduit de façon significative les symptômes cliniques de la maladie tels que les céphalées, l'œdème de la peau et des tissus mous, l'hyperhidrose, l'arthralgie et la paresthésie. Chez les patients porteurs d'un adénome hypophysaire volumineux, le traitement par OCPHYL peut donner lieu à une réduction de la masse tumorale.

Prévention des complications suivant une chirurgie pancréatique

L'acétate d'octréotide injectable inhibe la sécrétion pancréatique exocrine basale et stimulée, lorsqu'administré au cours des périodes périopératoires et postopératoires chez les patients devant subir une chirurgie pancréatique à haut risque et réduit l'incidence et la gravité des complications postopératoires type (p. ex., fistule pancréatique, abcès et septicémie secondaire et pancréatite aiguë postopératoire).

Hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes

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

CONTRE-INDICATIONS

OCPHYL (acétate d'octréotide) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des

composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Bien que cela se produise rarement, un phénomène d'échappement à l'action de l'acétate d'octréotide injectable peut se manifester soudainement et entraîner le retour rapide des symptômes graves. Le cas échéant, un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.

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

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont démontré que l'acétate d'octréotide ne possède pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité à long terme chez l'animal n'a encore été achevée. L'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée n'altère pas la fécondité des rats à des doses allant jusqu'à 1000 µg/kg/jour.

Système cardiovasculaire

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

Système endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose

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

À ce stade-ci, il est impossible de prévoir l'effet de l'acétate d'octréotide injectable sur la tolérance au glucose du patient. Il est recommandé de surveiller étroitement le glucose sérique des patients acromégales lors de l'instauration du traitement par OCPHYL et lorsqu'il y a ajustement de la posologie.

Le risque de diabète insulino-dépendant ou de variation des besoins en insuline chez les diabétiques étant plus élevé à la suite d'une hémorragie secondaire à la rupture de varices gastro-œsophagiennes, une surveillance adéquate de la glycémie s'impose.

Par conséquent, il est recommandé que la tolérance au glucose et que le traitement antidiabétique soient périodiquement surveillés lors du traitement par OCPHYL.

Fonction thyroïdienne

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

Appareil digestif

Alimentation

Il a été démontré que le traitement au moyen de l'acétate d'octréotide injectable peut altérer l'absorption des graisses alimentaires chez certains patients. Il est donc suggéré d'effectuer périodiquement des dosages des graisses fécales et du carotène sérique s'échelonnant sur 72

heures, afin de déceler toute aggravation possible de la malabsorption des lipides due au médicament.

Certains patients traités au moyen de l'octréotide ont présenté des carences en vitamine B12 et des résultats anormaux à l'épreuve de Schilling.

L'octréotide contribue à réduire les pertes hydriques gastro-intestinales excessives chez les patients souffrant d'une affection provoquant de telles pertes. Cela dit, si les patients reçoivent une alimentation parentérale totale (APT), le fait de combler les pertes hydriques risque d'entraîner une hausse excessive du taux sérique de zinc. On recommande donc de mesurer le taux de zinc périodiquement chez les patients qui reçoivent une APT.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Effets touchant la vésicule biliaire

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

Dans l'ensemble des essais, quelques cas de cholécystite aiguë, de cholangite ascendante, d'obstruction des voies biliaires, d'hépatite choléstatique ou de pancréatite sont survenus pendant le traitement par l'octréotide ou suivant l'interruption de ce dernier. Au cours du traitement par l'acétate d'octréotide injectable, un patient a succombé à une cholangite ascendante. Malgré l'incidence élevée de nouveaux calculs biliaires chez les patients recevant l'octréotide, seulement 1 % des patients ont présenté des symptômes aigus nécessitant une cholécystectomie.

On recommande d'évaluer périodiquement (tous les 6 à 12 mois environ) l'état de la vésicule biliaire et des canaux biliaires des patients qui reçoivent de l'acétate d'octréotide injectable pendant de longues périodes, à l'aide d'examen échographiques.

Il est recommandé d'effectuer une échographie au début du traitement par l'acétate d'octréotide injectable, et de façon périodique (tous les 6 ou 12 mois environ) par la suite afin de déceler la présence de calculs biliaires. Les calculs biliaires sont habituellement asymptomatiques. S'ils causent des symptômes, il convient alors de les traiter.

Insuffisance hépatique

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

Renseignements à l'intention des patients

Des directives précises sur la façon d'effectuer les injections sous-cutanées stériles doivent être données aux patients et aux autres personnes qui pourraient avoir à administrer OCPHYL (*voir la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

Les patients atteints de tumeurs carcinoïdes et de VIPomes doivent être avisés de suivre fidèlement le calendrier des visites prévues pour la réinjection afin de réduire au minimum l'exacerbation de leurs symptômes.

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

Fonction sexuelle et reproduction

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

Populations particulières

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

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

Enfants : Les données sur l'utilisation de l'acétate d'octréotide injectable chez les enfants sont restreintes.

À ce jour, l'acétate d'octréotide injectable a surtout été employé chez des patients atteints d'hyperinsulinisme congénital (nésidioblastose). Le plus jeune patient à recevoir le médicament était âgé de 1 mois. Aux doses de 1 à 40 µg/kg de poids corporel/jour, la majorité des effets secondaires observés étaient de nature gastro-intestinale : stéatorrhée, diarrhée, vomissements et distension abdominale. Des retards de croissance ont été notés chez plusieurs patients ayant reçu

l'acétate d'octréotide injectable pendant plus de 1 an; les retards ont été rattrapés lors de l'interruption du traitement par l'acétate d'octréotide injectable. Suivant l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 100 µg d'acétate d'octréotide injectable, un bambin de 16 mois porteur d'une fistule entéro-cutanée a soudainement présenté des douleurs abdominales et un drainage nasogastrique accru; il est décédé 8 heures plus tard.

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

VIPome : VIP (peptides vasoactifs intestinaux plasmatiques)

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

On peut établir la réponse au traitement par l'octréotide en déterminant le taux d'hormone de croissance à intervalles de 1 à 4 heures au cours des 8 à 12 heures suivant l'injection sous-cutanée d'OCPHYL. Sinon, on peut effectuer un seul dosage du taux d'IGF-1 (somatomédine C) 2 semaines après le début du traitement par l'octréotide injectable ou après tout ajustement de la posologie. Le taux de GH peut être calculé en faisant la moyenne des taux obtenus lors de 4 dosages effectués à intervalles de 1 heure; le taux d'IGF-1 (somatomédine C) peut être obtenu au moyen d'un seul dosage.

Au cours d'un emploi prolongé, il importe d'effectuer des dosages de la T₄ totale ou libre, ou des deux, à l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée dans les tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques (GEP) et l'acromégalie :

Tableau 1 - Effets indésirables observés chez 196 patients ayant une ou plusieurs tumeurs endocrines GEP et chez 114 patients acromégales au cours du traitement par l'acétate d'octréotide injectable

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

Tableau 1 - Effets indésirables observés chez 196 patients ayant une ou plusieurs tumeurs endocrines GEP et chez 114 patients acromégales au cours du traitement par l'acétate d'octréotide injectable

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

Tableau 1 - Effets indésirables observés chez 196 patients ayant une ou plusieurs tumeurs endocrines GEP et chez 114 patients acromégales au cours du traitement par l'acétate d'octréotide injectable

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

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

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

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

Tableau 2 - Pourcentage de patients présentant des effets indésirables selon le traitement et par système dans les essais B301, B302 et B303 menés aux États-Unis. Effets indésirables survenus dans ≥ 3 % des cas

Effet indésirable spécifique selon le système	Placebo B301 (n = 55) %	Acétate d'octréotide B301 (n = 60) %	Acétate d'octréotide B301, B302 et B303 (n = 114) %
Tissu cutané			
Douleur au point d'injection	2 (3,6)	5 (8,3)	11 (9,6)
Acné	--	2 (3,3)	5 (4,4)
Ecchymoses	1 (1,1)	2 (3,3)	5 (4,4)
Démangeaisons	--	--	5 (4,4)
Alopécie / calvitie / chute des cheveux	--	--	4 (3,5)
Appareil locomoteur			
Dorsalgie / mal de dos	-	-	5 (4,4)
Douleurs articulaires	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (4,4)
Appareil respiratoire			
Symptômes de la grippe	-	2 (3,3)	7 (6,1)
Symptômes du rhume	-	2 (3,3)	7 (6,1)
Sinusite	-	-	4 (3,5)
Système cardiovasculaire			
Crampes dans les jambes	-	-	4 (3,5)
Hématologie			
Hématome au point d'injection	6 (10,9)	1 (1,7)	11 (9,6)
Appareil digestif			
Diarrhée	6 (10,9)	32 (53,3)	66 (57,9)
Malaise abdominal	7 (12,7)	14 (23,3)	50 (43,9)
Selles molles	8 (14,5)	16 (26,7)	41 (36,0)
Nausées	6 (10,9)	17 (28,3)	34 (29,8)
Flatulence	2 (3,6)	6 (10,0)	15 (13,2)
Constipation	-	1 (1,7)	10 (8,8)
Distension abdominale	-	2 (3,3)	9 (7,9)
Selles anormales	-	3 (5,0)	7 (6,1)
Lithiase biliaire	-	-	5 (4,4)
Gaz rectaux	-	-	5 (4,4)
Vomissements	1 (1,8)	3 (5,0)	5 (4,4)
Appareil génito-urinaire			
Infection urinaire	-	3 (5,0)	7 (6,1)
Pollakiurie	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (3,5)
Système nerveux central			
Céphalées	6 (10,9)	8 (13,3)	21 (18,4)
Étourdissements	6 (10,9)	5 (8,3)	17 (14,9)
Fatigue	2 (3,6)	3 (5,0)	11 (9,6)

Les effets secondaires gastro-intestinaux comprennent l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs et les crampes abdominales, les ballonnements abdominaux, la flatulence, les selles molles, la diarrhée et la stéatorrhée. Bien que le dosage des lipides dans les matières fécales puisse augmenter, il n'existe à ce jour aucune preuve que l'administration prolongée d'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée puisse entraîner une carence nutritive imputable à la malabsorption. Dans de rares cas, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent évoquer une obstruction intestinale aiguë accompagnée de distension abdominale progressive, de douleurs épigastriques intenses, de sensibilité et de défense musculaire au niveau de l'abdomen. Il est

possible de diminuer l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux en évitant de manger au moment de l'administration de l'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée, c'est-à-dire en effectuant les injections entre les repas ou au coucher.

L'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée dans la prévention des complications suivant des chirurgies pancréatiques

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

L'acétate d'octréotide injectable dans les hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes

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

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

Ensemble de l'organisme : oedème périphérique, syncope

Système cardiovasculaire : hypertension aggravée

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

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

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

Ouïe et vestibule : surdité, écoulement auriculaire

Rythme cardiaque : tachycardie

Systèmes hépatique et biliaire : hépatite, stéatose

Métabolisme et nutrition : gain pondéral, hypoglycémie

Appareil locomoteur : arthrose, chirurgie, fracture, ostéonécrose

Plaquettes, saignements et coagulation : épistaxie

Troubles psychiatriques : amnésie, troubles du sommeil

Globules rouges : anémie hypochromatique

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée, pneumonie

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

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

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

Tumeurs carcinoïdes

Dans le cadre d'une étude de 6 mois au cours de laquelle des patients atteints d'une tumeur carcinoïde ont été traités à l'aide de l'acétate d'octréotide injectable administré 3 fois par jour par voie sous-cutanée, les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans le groupe étaient de nature gastro-intestinale et incluaient douleurs abdominales, diarrhée [selles molles], constipation, flatulence, nausées et vomissements.

Généralités

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

L'emploi prolongé de l'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée peut entraîner la formation de calculs biliaires (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Une pancréatite peut s'installer chez les patients qui, suivant un traitement à long terme par l'acétate d'octréotide, présentent une lithiase biliaire.

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

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

La chute des cheveux, quoique rare, a également été observée chez des patients prenant l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée.

En de rares occasions, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées.

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

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

Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique associés à l'administration de l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée ont été signalés. Il s'agissait des troubles suivants :

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

En de rares occasions, des cas de déshydratation ont été rapportés.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

<i>Troubles cardiaques</i>	Arythmie
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique
<i>Hypersensibilité</i>	Anaphylaxie, réactions allergiques ou réactions d'hypersensibilité
<i>Modifications des résultats des épreuves de laboratoire</i>	Élévation des taux de phosphatases alcalines, élévation des taux de gamma-glutamyltransférases
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Urticaire
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Iléus, occlusion intestinale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Un grand nombre de patients atteints du syndrome carcinoïde ou ayant un VIPome qui reçoivent l'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée ont déjà été traités, ou sont traités, par plusieurs autres médicaments visant à maîtriser leurs symptômes ou à freiner l'évolution de la maladie, en général sans qu'une interaction médicamenteuse grave ne survienne. On compte parmi ces médicaments des agents chimiothérapeutiques, des antagonistes des récepteurs H₂, des antispasmodiques gastro-intestinaux, des médicaments agissant sur la glycémie, des suppléments hydroélectrolytiques ou nutritifs, des diurétiques antihypertensifs et des antidiarrhéiques.

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

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

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

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

Interactions entre les aliments et le médicament

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions entre les herbes médicinales et le médicament

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

Interactions entre les examens de laboratoires et le médicament

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Tous les produits pour administration parentérale doivent être inspectés visuellement avant d'être administrés, afin de déceler la présence de particules ou tout changement de couleur. Le médicament ne doit pas être utilisé s'il présente des particules et/ou un changement de couleur.

Posologie recommandée et ajustement posologique

OCPHYL par voie sous-cutanée en seringues préremplies à usage unique

L'administration d'OCPHYL (acétate d'octréotide) par voie sous-cutanée est recommandée dans la plupart des cas pour maîtriser les symptômes. Des injections intraveineuses en bolus ont été utilisées dans des situations d'urgence. L'inconfort local peut être réduit en laissant la solution atteindre la température de la pièce ou en injectant de plus petit volumes en utilisant des solutions plus concentrées. Il faut éviter les injections multiples au même endroit sur une courte période. La dose initiale de 50 µg est administrée par voie sous-cutanée 1 ou 2 fois par jour. Par la suite, le nombre d'injections et la dose peuvent être augmentés progressivement en fonction de la tolérance du patient, de la réponse clinique et des effets du médicament sur les concentrations d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique). Des renseignements posologiques destinés aux patients figurent ci-après pour chaque type de tumeurs. Le médicament est généralement administré 2 ou 3 fois par jour.

Tumeurs carcinoïdes

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

VIPomes

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

Acromégalie

La posologie quotidienne recommandée au début du traitement est de 100 à 300 µg, 2 ou 3 fois par jour. La posologie peut être modifiée selon l'évaluation mensuelle du taux de GH, des

symptômes et de la tolérabilité. Chez la plupart des patients, la dose optimale quotidienne est de 200 à 300 µg par jour. On ne doit pas administrer une dose supérieure à 1500 µg.

Si le taux de GH ne diminue pas de façon significative et si on n'observe aucune amélioration des symptômes au cours des 3 mois qui suivent le début du traitement par l'acétate d'octréotide, on doit cesser la prise de ce médicament.

Prévention des complications suivant une chirurgie pancréatique

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

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

La dose recommandée d'OCPHYL est de 25 µg/h, en perfusion i.v. continue pendant 48 heures. Chez les patients dont le risque de récurrences hémorragiques est élevé, la perfusion doit être maintenue pendant au plus 5 jours.

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

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

Reconstitution :

Solutions pour perfusion i.v. continue : Le contenu de la seringue préremplie doit être dilué dans une solution physiologique saline immédiatement avant l'emploi. Le volume de dilution dépend du mode de perfusion utilisé et doit être adapté de façon à assurer une perfusion continue d'OCPHYL à une vitesse de 25 µg/h. Le tableau ci-dessous fournit des exemples de volumes de dilution pouvant être employés.

OCPHYL			Volume de la solution physiologique saline	Volume approx. disponible mL	Concentration nominale µg/mL	Vitesse de perfusion mL/h (µg/h)
Concentration µg/mL	Format mL	Volume mL				
500	1	1	49	50	10	2.5 (25)
500	1	1	79	80	6.25	4 (25)
100	1	1	15	16	6.25	4 (25)

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

OCPHYL dilué dans une solution physiologique saline demeure stable pendant 24 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante. Jeter toute portion inutilisée.

L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans des solutions pour alimentation parentérale totale (APT).

SURDOSAGE

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

On a signalé un nombre limité de surdosages accidentels à l'acétate d'octréotide chez des adultes et des enfants. Chez les adultes, les doses allaient de 2400 à 6000 µg/jour administrés par perfusion continue (à raison de 100 à 250 µg/heure) ou par voie sous-cutanée (à raison de 1500 µg, 3 f.p.j.). Les effets indésirables suivants ont été signalés : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte pondérale, hépatomégalie et acidose lactique.

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

Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé chez des patients cancéreux ayant reçu l'acétate d'octréotide à raison de 3000 à 30 000 µg/jour administrés en doses fractionnées par voie sous-cutanée.

Le traitement du surdosage est symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Généralités

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

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

- la libération d'hormone de croissance (GH) stimulée par la perfusion d'arginine, l'effort et l'hypoglycémie provoquée par l'insuline;
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, ainsi que la libération d'insuline et de glucagon stimulée par l'arginine; et
- la sécrétion de thyrotropine (TSH) stimulée par la thyrolibérine (TRH).

On n'a pas encore élucidé le mode d'action exact de l'acétate d'octréotide sur l'hypertension portale. On croit que l'acétate d'octréotide réduit le débit sanguin splanchnique, principalement en inhibant la sécrétion de l'hormone gastro-intestinale vasoactive et en exerçant un effet vasomoteur direct sur les vaisseaux splanchniques, ce qui lui permet de réduire le débit sanguin portal. À l'aide de veines saphènes humaines, on a démontré que la vasoconstriction s'exerce par l'intermédiaire des récepteurs de la somatostatine de type 2.

Pharmacocinétique

Après une injection sous-cutanée l'acétate d'octréotide est rapidement et complètement absorbé. Les pics plasmatiques sont atteints en 30 minutes. La demi-vie après l'administration par voie sous-cutanée est de 100 minutes. L'élimination du médicament après injection intraveineuse est biphasique, la demi-vie alpha et la demi-vie bêta étant environ de 10 et de 90 minutes, respectivement. Le volume de distribution est de 0,4 L/kg de poids corporel et la clairance corporelle totale est de 160 mL/min. La liaison du médicament aux protéines plasmatiques est de 65 % et sa fixation aux érythrocytes est négligeable.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Seringues préremplies :

Les seringues préremplies d'OCPHYL doivent être conservées à une température allant de 2 à 8 °C. Conserver les seringues dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

Dans le cas d'une utilisation quotidienne d'OCPHYL, les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante pendant une période allant jusqu'à 2 semaines, à l'abri de la lumière. Ouvrir les seringues préremplies juste avant l'administration.

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

Pour les conditions d'entreposage de la solution diluée, voir la section DOSAGE ET ADMINISTRATION, Reconstitution.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OCPHYL (acétate d'octréotide) est offert en seringues à usage unique de 1 mL avec aiguille fixe, non-interchangeable, de calibre 27 et ½ pouce de longueur, contenant chacune 50, 100 ou 500 µg d'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide). OCPHYL est offert en boîtes de 5 seringues préremplies. La tige de piston de chaque seringue est de couleur différente selon la dose : rouge (50 µg), jaune (100 µg) et bleue (500 µg).

Composition des seringues préremplies d'OCPHYL

Composition	Concentration ¹ (µg/mL)		
	50	100	500
Octréotide (peptide libre)*	50	100	500
Acide lactique	3000	3000	3000
Chlorure de sodium	7000	7000	7000

De l'acide lactique et de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour tamponner la solution à un pH de 3,9 à 4,5.

¹ Eau pour injection, en quantité suffisante pour obtenir 1 mL

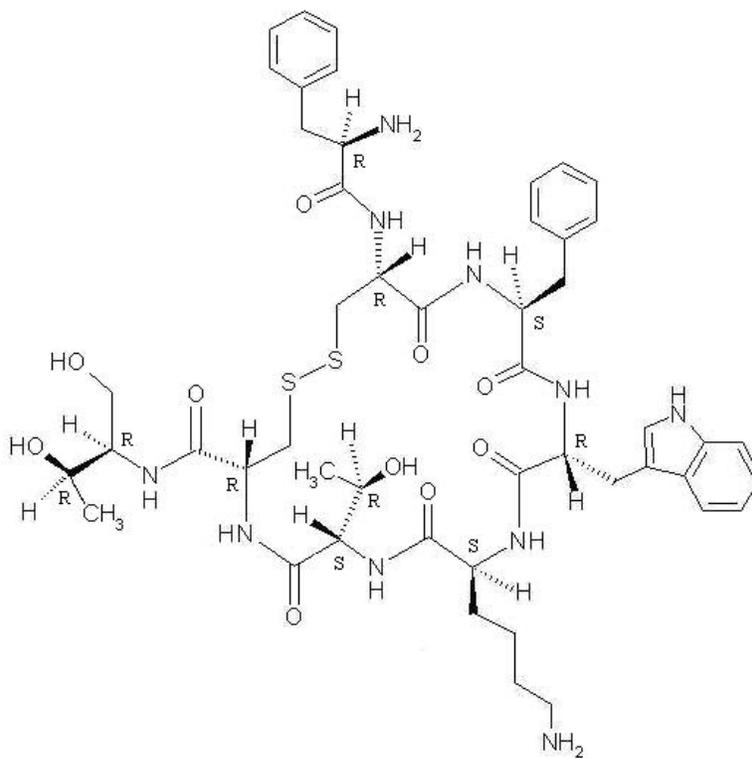
* Sous forme d'acétate d'octréotide

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : acétate d'octréotide
- Nom chimique : D-phénylalanyl-L-hémicystyl-L-phénylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-thréoninol-L-hémicystyl-L-thréoninol, disulfure (2→7) cyclique, acétate
- Formule moléculaire : Peptide libre : $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$
Sel acétate : $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \cdot n CH_3COOH$; $1 \leq n \leq 2$
- Masse moléculaire : 1019.3 g/mol (peptide libre)
- Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate d'octréotide est un octapeptide ponté analogue de la somatostatine. C'est un lyophilysat amorphe, blanc ou blanc cassé, très hygroscopique.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Les études pharmacodynamiques qui ont été effectuées sur l'acétate d'octréotide chez l'animal ont démontré qu'il inhibe plus fortement que la somatostatine naturelle la sécrétion basale ou stimulée, ou les deux, de l'hormone de croissance (GH), de l'insuline, du glucagon chez le rat et le singe rhésus, ainsi que la sécrétion de l'acide gastrique et des enzymes pancréatiques exocrines chez le rat. L'action pharmacologique de l'acétate d'octréotide semble posséder un certain degré de spécificité, puisque cette substance, comparativement à la somatostatine, inhibe davantage les taux de GH et de glucagon que ceux de l'insuline. En plus de son action puissante, l'acétate d'octréotide exerce une activité inhibitrice plus prolongée sur la GH.

L'administration d'acétate d'octréotide est associée à une faible baisse de la glycémie à jeun chez le singe, suivie d'une légère hypersécrétion de glucose. À l'inverse, l'administration postprandiale entraîne une hyperglycémie, vraisemblablement causée par une inhibition de la sécrétion d'insuline.

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

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

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques ont été effectuées chez le rat, le chien et le singe rhésus après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. La biodisponibilité de l'acétate d'octréotide après une seule injection sous-cutanée chez le rat et chez le chien était de 100 % environ. Les concentrations les plus fortes d'acétate d'octréotide ont été observées dans le foie,

les reins, la peau et les poumons. L'acétate d'octréotide a été métabolisé chez le rat par réduction en peptides plus petits, tel le dipeptide D-tryptophane-lysine. Cependant, le médicament était en grande partie inchangé dans l'excrétion biliaire et urinaire; le métabolisme hépatique semble donc être faible. Une élimination biphasique de l'acétate d'octréotide à partir du plasma a été obtenue avec une demi-vie d'élimination alpha de 0,3 à 0,4 heure et une phase bêta de 1,2 à 3,2 heures. L'administration de doses multiples n'a pas changé les paramètres pharmacocinétiques du médicament comparativement à une administration unique.

Chez l'être humain, l'acétate d'octréotide administré en injection sous-cutanée est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes après l'administration sous-cutanée sont environ la moitié de celles obtenues à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose identique d'acétate d'octréotide. La liaison aux protéines plasmatiques est de 65 % environ. La fixation de l'agent aux érythrocytes est négligeable. Après l'administration intraveineuse, le médicament a 2 demi-vies d'élimination; l'une courte (10 minutes environ) et l'autre plus longue (1,5 heure environ). Après l'administration sous-cutanée d'octréotide sous forme d'acétate à des sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination terminale était de 1,5 heure environ, le volume de distribution se situait à 6 L et la clairance corporelle totale était de 160 mL/min environ. La biodisponibilité absolue de l'acétate d'octréotide mesurée après l'administration sous-cutanée était variable; elle était de 100 % environ à des doses de 100 µg et de 130 % environ à des doses de 50 µg et de 200 µg. L'administration sous-cutanée de doses répétées n'entraîne pas d'accumulation significative du médicament dans les tissus.

Pharmacologie clinique

Tumeurs carcinoïdes

Les patients atteints de tumeurs carcinoïdes sont ceux qui réagissent le mieux au traitement, puisque 70 à 90 % d'entre eux constatent une amélioration de leurs symptômes, particulièrement une diminution des diarrhées et des bouffées vasomotrices. Dans certains cas, cette amélioration s'accompagne d'une baisse de la sérotonine plasmatique et d'une diminution de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA). En l'absence de réponse bénéfique, le traitement par l'acétate d'octréotide ne doit pas être prolongé plus d'une semaine, bien que chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement, aucun effet secondaire grave imputable au médicament n'ait été signalé.

VIPomes

Ce type de tumeur se caractérise sur le plan biochimique par une production excessive de peptides vasoactifs intestinaux (VIP). Chez 70 % des patients atteints de VIPomes, l'acétate d'octréotide peut soulager la diarrhée grave caractérisant cette tumeur, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Le soulagement des diarrhées s'accompagne d'une amélioration du déséquilibre des électrolytes, notamment de l'hypokaliémie, permettant ainsi un arrêt de l'administration entérale et parentérale de suppléments hydroélectrolytiques. L'amélioration clinique est, en général, associée à une diminution des taux plasmatiques de VIP, qui peuvent redescendre aux valeurs normales.

Acromégalie

Chez les patients acromégales (incluant ceux qui n'ont pas répondu à la chirurgie, à l'irradiation hypophysaire ou au traitement par un agoniste de la dopamine), l'acétate d'octréotide réduit le taux plasmatique de GH ou d'IGF-1 (somatomédine C). Chez la plupart des patients, on observe une diminution du taux d'hormone de croissance (GH), significative du point de vue clinique (50 % ou plus); dans environ la moitié des cas, on obtient une normalisation du taux plasmatique de GH (< 5 ng/mL). Dans la plupart des cas, l'acétate d'octréotide réduit de façon significative les symptômes de la maladie tels que les céphalées, l'oedème de la peau et des tissus mous, l'hyperhidrose, l'arthralgie et les paresthésies. Chez les patients porteurs d'un adénome hypophysaire volumineux, le traitement par l'acétate d'octréotide peut donner lieu à une réduction de la masse tumorale.

Prévention des complications suivant une chirurgie pancréatique

Les complications survenant à la suite d'une chirurgie pancréatique à haut risque (telles que : prélèvement de liquide péripancréatique, abcès, écoulement de l'anastomose chirurgicale, fistule et septicémie secondaire et pancréatite aiguë) sont principalement liées à la sécrétion de proenzymes pancréatiques déclenchée par un traumatisme chirurgical.

Elles résultent d'une fuite de liquide pancréatique qui quitte les résidus pancréatiques pour atteindre la région péripancréatique. L'activation des enzymes digestives provoque une grave inflammation et peut entraîner l'autodestruction des tissus péripancréatiques et pancréatiques, y compris les organes intestinaux et les principaux vaisseaux. L'acétate d'octréotide inhibe la sécrétion pancréatique exocrine basale et stimulée et, lorsqu'administré au cours des périodes périopératoire et postopératoire, il réduit l'incidence de complications par suite d'une chirurgie pancréatique.

Hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes

On n'a pas encore élucidé le mode d'action exact de l'acétate d'octréotide sur l'hypertension portale. On croit que l'acétate d'octréotide réduit le débit sanguin splanchnique, principalement en inhibant la sécrétion de l'hormone gastro-intestinale vasoactive et en exerçant un effet vasomoteur direct sur les vaisseaux splanchniques, ce qui lui permet de réduire le débit sanguin portal. À l'aide de veines saphènes humaines, on a démontré que la vasoconstriction s'exerce par l'intermédiaire des récepteurs de la somatostatine de type 2.

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

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

Espèce animale	DL₅₀ mg/kg
Souris	72 (64 – 82)
Rat	18 (15 – 21)

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

TOXICITÉ SUBCHRONIQUE ET CHRONIQUE

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rats	4 sem.	i.p.	1,0; 4,0; 16,0	<p><u>Dose faible</u> : Légère ↓ de la prise alimentaire, faible ↑ des taux de phosphatases alcalines sériques (PAS).</p> <p><u>Dose moyenne</u> : ↓ de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, légère ↑ du volume urinaire et des taux de PAS, ↓ de l'albumine sérique.</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ modérée de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, ↓ de l'albumine sérique accompagnée d'une légère ↑ de la globuline α₂, légère ↓ du glucose sérique, légère ↑ des taux de TGOS et des phosphatases alcalines, petits testicules mous unilatéraux chez 2 rats, spermiogenèse inhibée accompagnée d'atrophie de l'épithélium germinatif des tubes séminifères chez 3 rats. Dose dénuée d'effets toxiques : 4 mg/kg/j.</p>
Chiens	4 sem.	i.v.	0,2; 0,8; 3.2	<p><u>Dose faible</u> : Diarrhées sporadiques, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, sialorrhée.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Diarrhée, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, hurlements lors de l'injection, hyperémie de la peau de la tête.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Diarrhées fréquentes, prolapsus peu fréquent de la membrane nictitante, sialorrhée, hyperémie de la peau de la tête, légère perte de poids, légère ↑ de la densité de l'urine. Dose dénuée d'effets toxiques : 0,2 mg/kg/j.</p>
Rats	26 sem.	i.p.	0,02; 0,1; 1,0	<p><u>Dose faible</u> : Pas d'observations significatives.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Pas d'observations significatives.</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ de la prise alimentaire et du volume urinaire. ↑ de la densité de l'urine chez les F.</p> <p>Dose dénuée d'effets toxiques : 1 mg/kg/j.</p>
Chiens	26 sem. + pér. de récup. de 4 sem.	i.v.	0,01; 0,05; 0,5	<p><u>Dose faible</u> : Diarrhées & vomissements sporadiques. Nécroses unicellulaires dispersées d'éosinophiles hypophysaires chez 1F.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Diarrhées fréquentes, vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1M et 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Des recherches additionnelles ont été effectuées chez les chiens traités par l'acétate d'octréotide et qui se sont rétablis. Ces études, portant sur la cellule hypophysaire altérée, ont montré une coloration positive pour la prolactine et une coloration négative pour l'hormone de croissance. En outre, le traitement par l'acétate d'octréotide n'a pas modifié les taux plasmatiques de prolactine, d'hormone de croissance et d'oestradiol 17β.</p>
Chiens	52 sem.	s.-c.	0,24; 0,80; 1,25	<p><u>Doses faible et moyenne</u> : ↓ des taux de lactate-déshydrogénase (M seulement).</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ des taux de lactate-déshydrogénase (M & F). Quatre M sont morts en raison de la formation d'importantes masses tissulaires aux points d'injection. Les renseignements dont nous disposons à l'heure actuelle indiquent que les observations faites chez le chien sont propres à l'espèce et qu'elles n'ont aucune signification en ce qui concerne l'utilisation d'acétate d'octréotide chez l'être humain.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Perte de poids et ↓ de la prise de poids. Irritation au point d'injection (alopécie, formation d'une croûte et épaissement ou oedème de la peau). ↓ des taux de créatinine-kinase et d'aspartate aminotransférase. ↑ des phosphatases alcalines (F seulement) et du glucose; ↓ des taux de sodium; baisse des protéines totales, de l'albumine et de l'α-globuline; réduction de la bilirubine et du calcium chez les F seulement.</p> <p><u>Examen des urines</u> : ↓ de la densité et de l'osmolarité; ↑ du volume et du pH des urines chez les F seulement.</p>

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
				<u>Examen microscopique</u> : ↑ de l'incidence d'inflammation et d'hémorragie de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Abscès. Des sarcomes ont été observés aux points d'injection uniquement chez les rats recevant 1,25 mg/kg/jour. On croit qu'ils sont liés au traitement. Ces manifestations sont bien connues chez les rats et se produisent lorsqu'une substance est administrée au même point d'injection de façon répétée pendant de longues périodes; elles sont considérées comme le résultat d'une irritation chronique provoquée par la substance administrée à forte dose plutôt que comme le résultat d'un effet oncogène direct.
Chiens	52 sem.	s.-c.	0,05; 0,15; 0,30	<u>Dose faible</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les mâles au début du traitement. <u>Dose moyenne</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les M au début du traitement et ↓ de la prise de poids moyenne chez les M & F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F; 52 ^e semaine). <u>Dose élevée</u> : ↓ passagère de la prise alimentaire chez les M au début du traitement et ↓ de la prise de poids moyenne chez les M & F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F); incidence élevée de diarrhée chez 1F (aucune relation avec le traitement n'a pu être clairement établie); ↓ du poids du pancréas chez les M (le lien avec le traitement n'est pas clair). <u>Doses moyenne et élevée</u> : ↓ de la phase β de la demi-vie d'élimination après une administration prolongée. Celle-ci pourrait être liée à la formation d'anticorps s'opposant à l'acétate d'octréotide. On n'a rien remarqué de semblable durant les études au cours desquelles des doses uniques étaient administrées.
Rats	104 sem.	s.-c.	0,25; 0,80; 1,25	<u>Groupe témoin</u> : Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans les groupes sujets. <u>Dose faible</u> : ↓ de poids à partir de la 7 ^e semaine chez les M seulement. Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans le groupe recevant une dose élevée. <u>Dose moyenne</u> : ↓ de poids et de la prise de poids ainsi que ↑ relative de la prise alimentaire plus forte chez les M seulement. Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans le groupe recevant une dose élevée. <u>Dose élevée</u> : ↓ de poids et de la prise de poids pendant toute l'étude; ↑ relative de la prise alimentaire plus prononcée chez les M que chez les F. Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané. <u>Tous les groupes (dont le groupe témoin)</u> : Irritation au point d'injection (alopécie, formation d'une croûte et épaissement ou oedème de la peau). Examen microscopique : ↑ de l'incidence d'inflammation, de fibrose, de nécrose et d'hémorragie associée à des masses sous-cutanées.

AUTRES ÉTUDES DE TOXICITÉ				
Chiens	3 sem.	i.v.	0,1 (0,05 2 f.p.j.)	<p><u>Traitement</u> : Diarrhées moyennes à abondantes, ↓ du poids et de la prise alimentaire. Peu de modification des taux basaux de prolactine et d'hormone de croissance.</p> <p><u>Récupération (périodes de récupération échelonnées allant de 1 à 35 jours)</u> : Des sections de l'hypophyse ont révélé des foyers de prolifération cellulaire et des amas de noyaux atteignant leur développement maximal le 7^e jour de la période de récupération et qui n'étaient plus apparentes au 35^e jour. Cellules dégénérées et dispersées, observées seulement les 21^e et 35^e jours de la période de récupération.</p>
6 singes Rhésus femelles	3 sem.	i.v.	1,0 (0,5 2 f.p.j.)	<p><u>Traitement et périodes de récupération</u> : Aucun signe clinique attribuable au traitement. Pas de diarrhée ni d'altération des valeurs de base de l'hormone de croissance, de la prolactine et du glucose plasmatiques. Pas d'altération morphologique de l'hypophyse ni de modification des autres organes liées au traitement.</p> <p>Examen au microscope électronique : aucune altération de l'hypophyse due au traitement.</p>
Chiens	26 sem.	i.v.	0,5	<p><u>Traitement</u> : Diarrhée</p> <p><u>Période de récupération (échelonnée, allant de 6 heures à 12 semaines, 2 animaux par période de récupération)</u> :</p> <p>Hypophyse : Foyers de prolifération cellulaire et nécrose de cellules isolées. Épreuves fonctionnelles hypophysaires (chiens ayant reçu une injection du facteur déclenchant la sécrétion des hormones antéhypophysaires au cours des 1^{re}, 8^e et 16^e semaines de la période de récupération) : inhibition significative de la libération stimulée de GH au niveau de l'hypophyse jusqu'à la 8^e semaine de la période de récupération. À la 14^e semaine, la réponse de la GH correspondait aux valeurs de référence.</p>

Études sur la reproduction et tératologie

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

Une étude portant sur les périodes périnatale et postnatale chez les rats traités par voie sous-cutanée par des doses de 0,02, de 0,1 ou de 1 mg/kg/jour, à partir du 15^e jour après l'accouplement jusqu'à l'autopsie pratiquée le 21^e jour du postpartum, a montré que l'acétate d'octréotide était bien toléré par les femelles de la génération F₀ dans tous les groupes de traitement, bien que le gain de poids corporel ait été légèrement inférieur au cours de la période gravide chez les animaux recevant des doses plus élevées. La réduction de la croissance observée chez les ratons nouveau-nés est, vraisemblablement, une conséquence directe de l'action pharmacologique principale du médicament, c'est-à-dire de l'inhibition de l'hormone de croissance.

Une étude sur la fécondité et la reproduction chez des rates traitées par voie sous-cutanée, une fois par jour, à raison de 0,02, de 0,1 ou de 1 mg/kg/jour, a montré que l'acétate d'octréotide était bien toléré par les mères de la génération F₀ dans le groupe recevant les doses les plus faibles et les doses moyennes. Dans le groupe traité par des doses élevées, le gain pondéral était légèrement plus faible au cours des 2 semaines précédant l'accouplement et une perte de poils au point d'injection a été observée. La reproduction a été normale à toutes les doses. Le développement prénatal et postnatal des descendants F₁ n'a pas été altéré, à l'exception d'un certain retard de croissance. Les fonctions de reproduction des animaux F₁ ainsi que le développement des descendants F₂ ont également été normaux.

Des études réalisées chez l'animal n'ont pas fait ressortir d'effets nuisibles directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal, à l'exception d'un certain retard transitoire de la croissance physiologique.

Mutagénicité

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

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

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

Études d'oncogénicité

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

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

RÉFÉRENCES

1. Anderson JV, Bloom SR. Long term therapy with a somatostatin derivative (SMS 201-995) in a series of patients with vasoactive intestinal peptide secreting pancreatic tumors. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64 (suppl): 9, abstr no 119.
2. Bassi CI, Falconi M, *et al.* Prophylaxis of Complications after Pancreatic Surgery: Results of a Multicentre trial in Italy. *Digestion*. 1994; **55** (Suppl. 1): 41-47.
3. Besson I, Ingrand P, *et al.* Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 555-560
4. Bloom SR, Greenwood C (ed.). Proceedings of somatostatin '85: Chemical, Physiological and Clinical advances. *Scand J, Gastroenterology* 1986; 21(S119):1-274.
5. Brabant G, Muller MJ, Rotsch M, *et al.* Treatment of carcinoid syndrome and VIPoma with a long-acting somatostatin derivative (SMS 201-995). *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 119): 177-180.
6. Büchler M, Freiss H, *et al.* Role of Octreotide in the Prevention of Postoperative Complications Following Pancreatic Resection. *Am. J. Pancreatic Surgery*. 1992; 163: 125- 131.
7. Clements D, Elias E. Regression of metastatic VIPoma with somatostatin derivative SMS 201-995. *Lancet* 1985; I (8433): 874-5.
8. Del Pozo E, Kutz K. SMS 201-995, a new somatostatin analog: pharmacological profile. *Neuroendocrinol Lett* 1985; 7:111.
9. Del Pozo E, Neufeld M, Schlüter K, Tortosa F, Clarenbach P, Bieder E, Wendel L, Nüesch E, Marbach P, Cramer H, *et al.* Endocrine profile of a long-acting somatostatin derivative SMS 201-995. Study in normal volunteers following subcutaneous administration. *ACTA Endocrinol (COPENH)* 1986; III(4):433-9.
10. Dimeck J, Feniuk W, *et al.* Somatostatin-induced contraction of human isolated saphenous vein involves sst2 receptor-mediated activation of L-type calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 721-728.
11. Edwards CA, Cann PA, Read NW, *et al.* Effect of somatostatin derivative SMS 201-995 on fluid and electrolyte transport in a patient with secretory diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 119): 259-261.
12. Friess H, Klempa I, *et al.* Prophylaxis of Complications after Pancreatic Surgery: Results of a Multicentre trial in Germany. *Digestion*. 1994; **55**(Suppl. 1): 35-40.

13. Hwang SJ, Lin HC, *et al.* A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the management of acute esophageal variceal bleeding. *J Hepatology* 1992, 16: 320-325.
14. Juby LD, Burke DA, Axon ATR. Somatostatin derivative SMS 201-995 long term therapy for VIPoma. *Postgrad Med J* 1987; 63: 287-289.
15. Kallivretakis N, Yotis A, del Pozo E, Marbach P, Mountokalakis T, Tolis G. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in normal subjects and in patients with severe renal failure. *Neuroendocrinol Lett* 1985; 7:92:Be 3.2.
16. Kraenzlin ME, Wood SM, Neufeld M, Adrian TE, Bloom SR. Effect of long acting somatostatin-derivative, SMS 201-995, on gut hormone secretion in normal subjects. *Experientia (Basel)* 1985; 41:738-40.
17. Kraenzlin ME, Chang JLC, Wood SM, *et al.* Long-term treatment of a VIPoma with somatostatin derivative resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases. *Gastroenterology* 1985; 88: 185-187.
18. Kvols LK, Moertel CE, O'Connell MJ, Schutt AL, Rubin, Hahn RG. Treatment of malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long acting somatostatin derivative. *New Engl J Med* 1986; 315(II):663-6.
19. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin derivative. *New Engl J Med* 1985; 313:1229-30.
20. Long RG, Barnes AJ, Adrian TE, Mallinson CN, Brown MR, Vale W, Rivier JE, Christofides ND, Bloom SR. Suppression of pancreatic endocrine tumour secretion by long-acting somatostatin derivative. *Lancet* 1979; ii:764-7.
21. Marsh HM, Martin JK, Kvols LK, *et al.* Carcinoid crisis during anesthesia: Successful treatment with somatostatin derivative. *Anesthesiology* 1987; 66: 89-91.
22. Pederzoli P, Bassi C, *et al.* Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. *Br. J. Surgery.* 1194; 81: 265-269.
23. Pedretti G, Elia G, *et al.* Octreotide *versus* terlipressin in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. Emergency control and prevention of early rebleeding. *Clin. Invest.* 1994; 72: 653- 659.
24. Santagelo W, O'Dorisio T, Kim J, Severino G, Krejs G. VIPoma syndrome: effect of a somatostatin derivative on intestinal water and ion transport. *Regul Pept* 1985; S53.
25. Souquet JC, Charvialle JA *et al.* Biological and clinical efficacy of a long-acting somatostatin analog (SMS 201-995) in secreting apudomas. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64 (suppl): 64 (Abstr. No. 240).

26. Stoeckmann F, Richter G, Conlon JM, *et al.* Effect of short- and long-term treatment with SMS 201-995 in patients with carcinoid tumors. *Gastroenterology* 1986; 90: 1650.
27. Stoeckmann F, Creutzfeldt W. SMS 201-995 for treatment of patients with carcinoid tumors and Zollinger-Ellison syndrome. *Regul Pept* 1987; 18: 377.
28. Stoeckmann F, Richter G, Lembcke B, *et al.* Long-term treatment of patients with endocrine gastrointestinal tumours with the somatostatin derivative SMS 201-995. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 119); 230-237.
29. Sung JJY, Chung S, *et al.* Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637-641.
30. Sung JJY, Chung S, *et al.* Prospective randomized study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995; 346: 1666-1669.
31. Vinik AI, Tsai ST, Moattari AR, *et al.* Somatostatin derivative (SMS 201-995) in the management of gastroenteropancreatic tumors and diarrhea syndromes. *Amer J Med* 1986; 81 (suppl 6B); 23-40.
32. Chanson P. *et al.* Octreotide Therapy for Thyroid-Stimulating Hormone Secreting Pituitary Adenomas. *Ann. of Inter. Med.* 1993, Vol. 119; p. 236-240.
33. Ginsburg J. Concensus Discussion and Conclusions. In *Sandostatin and the Treatment of Acromegaly, Concensus Round Table, Amsterdam 1987 - Edit.: S. Lamberts. Publ. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1988 p. 163-171.*
34. Papagrigoriou L. *et al.* Administration of Octreotide in Acromegaly. *J. Endocr. Invest.* 1993, Vol.16, Suppl.8, p.140, Abs. A 43).
35. Roelen C. *et al.* High Affinity Growth Hormone Binding Protein in Plasma of Patients with Acromegaly and the Effect of Octreotide Treatment. *Clin.Endocr.* 1991, Vol.37, p.373-378.
36. Schindel B. *et al.* Effect of Octreotide on 24-hour Growth Hormone and Prolactin Secretory Patterns in Acromegalies. *Hormone Research* 1991, Vol.36, p. 209-215.
37. Monographie de produit ^{Pr}SANDOSTATIN*, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de Révision: 3 septembre, 2009.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^{MD} OCPHYL^{MD} (acétate d'octréotide injectable)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OCPHYL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OCPHYL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser OCPHYL :

OCPHYL (acétate d'octréotide) est utilisé :

- pour maîtriser les symptômes chez les patients ayant des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (GEP) ou chez les patients atteints d'acromégalie;
- pour prévenir les complications chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique;
- pour le traitement d'urgence des hémorragies causées par la rupture de varices (veines étirées, ayant perdu leur élasticité) dans l'œsophage et dans l'estomac chez les patients qui souffrent d'une maladie du foie, ainsi que pour prévenir la récurrence de ces hémorragies.

Qu'est-ce qu'une tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique (GEP)?

Les tumeurs neuroendocrines GEP sont des tumeurs qui sont formées à partir de cellules nerveuses endocriniennes des voies gastro-intestinales (estomac, intestins, appendice) ou du pancréas.

Certains symptômes sont attribuables à la production, par les tumeurs endocrines GEP, d'une quantité excessive de substances chimiques appelées *peptides* (de petites protéines), qui surchargent ainsi l'organisme.

La sécrétion excessive de peptides provoque de la diarrhée et des rougeurs du visage.

Les tumeurs carcinoïdes (qui apparaissent généralement dans l'œsophage, l'estomac, les intestins, l'appendice et les poumons) et les VIPomes (qui se développent presque toujours dans le pancréas) sont les tumeurs endocrines GEP les plus courantes.

La diarrhée pouvant entraîner une déshydratation, il est très important de remplacer aussitôt que possible l'eau et les électrolytes perdus.

Qu'est-ce que l'acromégalie?

L'acromégalie est une maladie rare, débilitante et qui dure toute la vie. Elle se caractérise par une modification de la structure des os de la face et par des troubles hormonaux particuliers.

L'acromégalie est provoquée par une hypersécrétion d'hormone de croissance par l'hypophyse (petite glande située à la base du cerveau). Lorsque cette maladie n'est pas maîtrisée, elle peut causer une augmentation excessive de la taille corporelle, de l'arthrite, ainsi que des troubles cardiaques et neurologiques. Environ de 20 à 30 % des patients acromégales présentent également de l'hypertension.

Les effets d'OCPHYL (acétate d'octréotide) :

Tumeurs endocrines GEP :

OCPHYL favorise le ralentissement de la libération des peptides qui causent de la diarrhée et des rougeurs du visage. Il stimule également l'absorption de l'eau.

Acromégalie :

Il a été démontré que l'acétate d'octréotide diminue l'hypersécrétion d'hormone de croissance par l'hypophyse.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser OCPHYL :

Vous ne devez pas utiliser OCPHYL si vous êtes allergique à l'ingrédient actif, c'est-à-dire l'octréotide, ou à un autre ingrédient de la préparation.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'acétate d'octréotide

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les seringues à dose unique contiennent de l'acide lactique, du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

OCPHYL est une solution disponible dans :

- des seringues préremplies à dose unique de 1 mL contenant chacune 50, 100 ou 500 µg d'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide). OCPHYL est offert dans des boîtes de 5 seringues préremplies.
- La tige de piston de chaque seringue est de couleur différente selon la dose : rouge (50 µg), jaune (100 µg) et bleue (500 µg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OCPHYL si :

- vous faites de la haute pression (hypertension);
- votre taux de glucose (sucre) dans le sang est trop élevé (diabète) ou trop faible (hypoglycémie);
- vous avez ou avez déjà eu des calculs biliaires (pierres dans la vésicule biliaire), car l'emploi prolongé d'OCPHYL peut entraîner la formation de tels calculs;
- vous avez des problèmes au foie (p. ex., cirrhose du foie);
- vous avez des problèmes aux reins et avez besoin de dialyse;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes au cœur.

Si vous recevez un traitement de longue durée par OCPHYL, votre médecin voudra peut-être vérifier périodiquement votre fonction thyroïdienne.

On possède très peu de données sur l'emploi de l'acétate d'octréotide chez les enfants.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec OCPHYL englobent :

- médicaments destinés à maîtriser la pression artérielle (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques);
- médicaments destinés à maîtriser le taux de sucre sanguin, c'est-à-dire la glycémie (p. ex., sulfonylurées, insuline et diazoxide);
- cimétidine;
- cyclosporine;
- bromocriptine;
- médicaments contre la diarrhée (car ils exercent un effet sur l'absorption de l'eau et des électrolytes).

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales, même ceux qui sont offerts en vente libre, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Idéalement, l'injection d'OCPHYL doit se faire entre les repas ou au coucher, afin de réduire au minimum les effets secondaires de nature gastro-intestinale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

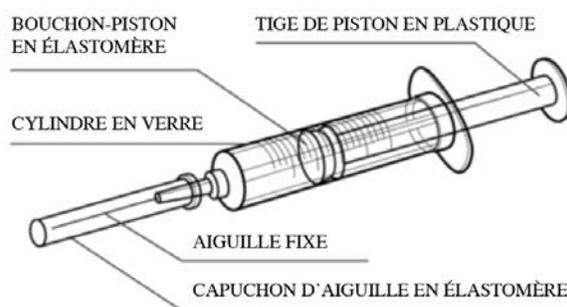
Dose habituelle :

Votre médecin vous indiquera quelle dose d'OCPHYL vous devez prendre chaque jour. OCPHYL doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin vous indiquera également comment vous devez diviser votre dose au cours de la journée.

Directives d'utilisation

VOTRE MÉDECIN VOUS MONTRERA COMMENT VOUS INJECTER PAR VOUS-MÊME AVEC OCPHYL. IL EST TRÈS IMPORTANT QUE VOUS SUIVEZ CES INSTRUCTIONS AVEC SOIN. S'IL Y A QUOI QUE CE SOIT QUE VOUS N'AVEZ PAS COMPRIS, OU SI VOUS AVEZ BESOIN DE CLARIFICATIONS, DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE INFIRMIÈRE PLUS D'INFORMATION, AFIN QUE VOUS SOYEZ À L'AISE DE VOUS ADMINISTRER PAR VOUS-MÊME OCPHYL À VOTRE DOMICILE.

OCPHYL est disponible en seringues préremplies à dose unique, prêtes à utiliser.



Chaque seringue préremplie contient suffisamment d'octréotide (sous forme d'acétate d'octréotide) pour une injection. Évitez d'appuyer sur le piston de la seringue avant l'emploi afin de ne pas perdre du contenu de la seringue.

Précautions

- toujours travailler sur une surface propre et plate.
- ne pas enlever le capuchon de sécurité avant d'être prêt à utiliser OCPHYL. L'aiguille ne doit toucher aucune autre surface à part la peau préalablement nettoyée à l'alcool.
- la sensation d'inconfort au point d'injection peut être atténuée en permettant à la solution d'atteindre la température ambiante avant l'injection, et en injectant OCPHYL lentement. Ne pas chauffer artificiellement.

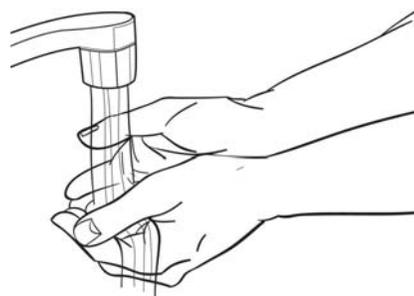
- toujours vérifier que vous avez le bon produit avant de vous l'injecter. L'étiquette sur la seringue préremplie doit porter le nom OCPHYL. La force du dosage inscrit sur la seringue doit être celle prescrite par votre médecin.
- toujours vérifier la date d'expiration avant l'utilisation. Ne jamais utiliser une seringue OCPHYL préremplie après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.
- le liquide dans la seringue OCPHYL préremplie devrait être examiné visuellement avant l'utilisation. Ne pas utiliser OCPHYL si la solution est trouble ou a changé de couleur, ou si on voit des particules en suspension. Toute seringue préremplie défectueuse doit être jetée.

1. Rassemblez tout ce dont vous avez besoin sur une surface de travail propre :

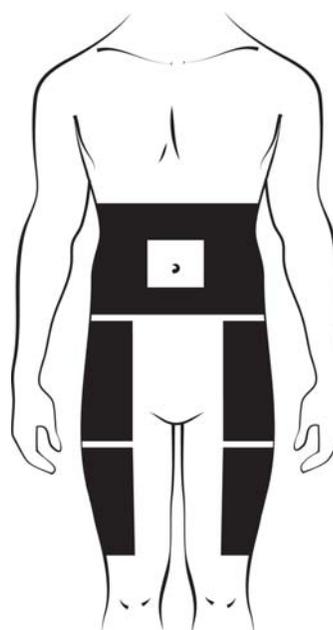
- Une seringue OCPHYL préremplie dans son emballage
- Tampons imbibés d'alcool (non fournis avec le produit)
- Un contenant d'élimination des objets pointus et tranchants (demandez à votre pharmacien un contenant approuvé pour cet usage)



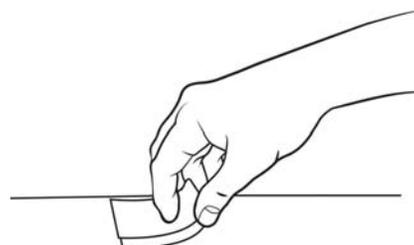
2. Lavez vos mains avec de l'eau chaude et du savon.



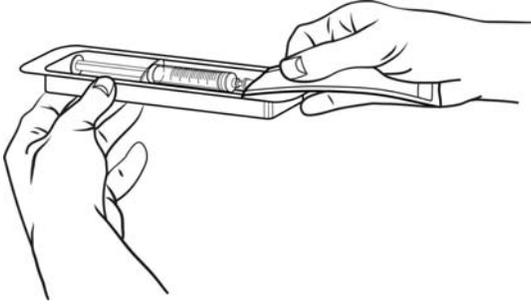
3. Choisissez un point sur la hanche, la cuisse ou l'abdomen (à au moins 5 cm de distance de votre nombril) où vous voulez injecter OCPHYL. Assurez-vous de changer le site d'injection chaque fois que vous vous injectez avec OCPHYL. Le schéma ci-dessous montre les zones recommandées pour les injections sous-cutanées.



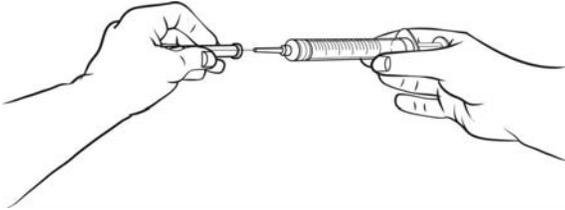
4. Avec un tampon imbibé d'alcool, nettoyez une zone d'environ 5 cm x 5 cm au point d'injection, et attendez que la zone s'assèche. **NE TOUCHEZ PLUS** cet endroit avant de vous injecter OCPHYL.



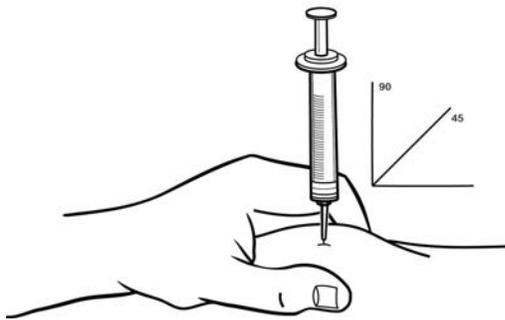
5. Enlevez la seringue d'OCPHYL préremplie de son emballage en détachant complètement la plaquette thermoformée et prenez-la par le cylindre en verre.



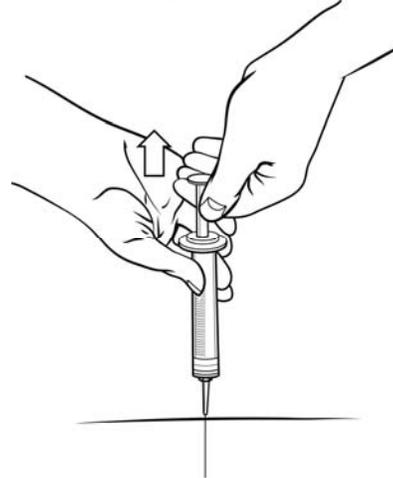
6. En tenant la seringue comme un crayon, retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant avec soin.



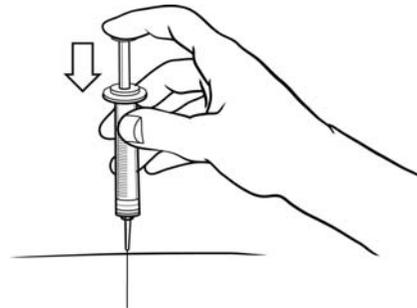
7. Renversez la seringue et tenez-la comme une fléchette. À l'aide du pouce et de l'index de l'autre main, pincez légèrement la peau de façon à former un pli au niveau du point d'injection. Ce pli permet de détacher le tissu sous-cutané du muscle qu'il recouvre. En tenant la seringue à un angle de 45 ou de 90 degrés, insérez rapidement toute l'aiguille dans le pli cutané.



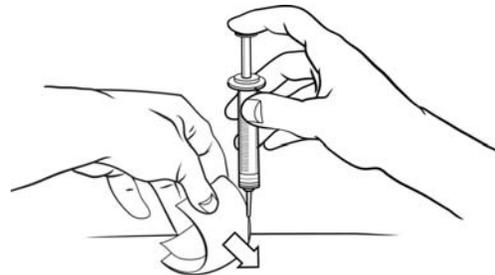
8. Après avoir inséré l'aiguille, lâchez le pli cutané. En utilisant votre main libre, tirez légèrement sur le piston de la seringue pour vous assurer que l'aiguille n'a pas touché un vaisseau sanguin. Si un peu de sang apparaît dans la seringue, l'endroit choisi n'est pas propice à l'injection. Retirez alors l'aiguille, jetez la seringue et recommencez à l'étape n° 3 en utilisant une nouvelle seringue.



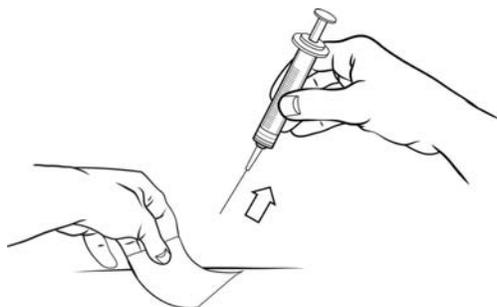
9. Lorsque l'aiguille est insérée dans un site d'injection approprié, injectez lentement tout le contenu de la seringue préremplie.



10. Lorsque vous avez terminé d'injecter OCPHYL, placez un tampon de coton sur le point d'injection et appuyez légèrement.



11. Retirez l'aiguille en tenant la seringue dans le même angle qu'à l'injection.



12. Tenez le tampon de coton pressé légèrement au point d'injection pour un minimum de 5 à 10 secondes.

13. **Si vous avez un contenant d'élimination des objets pointus et tranchants (préférable) :**

Ne réutilisez pas la seringue préremplie. N'essayez pas de remettre le capuchon sur l'aiguille.

Jetez la seringue dans votre contenant d'élimination des objets pointus et tranchants immédiatement après l'avoir utilisée. Lorsque le contenant est plein, apportez-le à la clinique ou dans une pharmacie pour qu'il soit détruit de façon sécuritaire.



Si vous n'avez pas un contenant d'élimination des objets pointus et tranchants :

Ne réutilisez pas la seringue préremplie. Remettez avec prudence le capuchon sur l'aiguille, et déposez la seringue dans un contenant sécuritaire. Conservez les seringues utilisées dans un contenant métallique.

Lorsque le contenant est plein, fermez-le et apportez-le à la clinique ou dans une pharmacie pour qu'il soit détruit de façon sécuritaire.

Dose oubliée :

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

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Aucune réaction potentiellement mortelle n'a été signalée par suite d'une surdose d'acétate d'octréotide.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, OCPHYL peut causer des effets secondaires. Si vous avez un des effets secondaires décrits ci-dessous, dites-le à votre médecin.

Certains patients ont ressenti une sensation de brûlure au point d'injection. La sensation de brûlure ne dure que quelques instants chez la plupart des patients. On peut atténuer la sensation de brûlure en utilisant le médicament à la température ambiante au lieu de l'employer à la sortie du réfrigérateur.

Effets secondaires graves

- pierres dans la vésicule biliaire s'accompagnant de maux de dos d'apparition soudaine;
- taux de sucre trop élevé ou trop faible dans le sang;
- ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) occasionnant des modifications du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids, ainsi que de la fatigue, une sensation de froid ou une enflure au niveau du cou;
- modification des résultats des tests de la fonction thyroïdienne;
- inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite);
- altération de la tolérance au glucose;
- battements cardiaques irréguliers (trop lents ou trop rapides);
- soif, faible débit urinaire, urines foncées, rougeur et sécheresse de la peau;
- réactions d'hypersensibilité (allergiques), notamment des éruptions cutanées;
- réaction allergique (anaphylaxie) entraînant des troubles respiratoires, une enflure du visage ou des étourdissements;
- inflammation aiguë du pancréas s'accompagnant de violents maux d'estomac (pancréatite);
- inflammation du foie (hépatite) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle.

Autres effets secondaires

Les effets secondaires ci-après sont légers et tendent à disparaître à mesure que le traitement progresse :

- nausées;
- vomissements;
- maux d'estomac;
- diarrhée;
- sensation de lourdeur dans l'estomac;
- flatulences (gaz);
- perte d'appétit;
- constipation;
- maux de tête;
- malaises à l'estomac après les repas;
- selles grasses;
- selles molles;
- décoloration des selles;
- étourdissements;
- modification des résultats des tests de la fonction hépatique;
- perte de cheveux;
- essoufflement.

Comme il peut arriver que des calculs biliaires se forment occasionnellement pendant un traitement prolongé par OCPHYL, il se peut que le médecin vous fasse subir un examen périodique de la vésicule biliaire.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	- Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas s'accompagnant de violents maux d'estomac)			√
	- Réaction allergique (anaphylaxie) à OCPHYL (troubles respiratoires, étourdissements, enflure du visage et éruptions cutanées)			√
	- Diabète (les symptômes comprennent une grande soif, un besoin d'uriner fréquemment, une grande fatigue ou un manque d'énergie, des fourmillements ou engourdissements des mains et des pieds)		√	
	- Ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) occasionnant des modifications du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids, ainsi que de la fatigue, une sensation de froid ou une enflure au niveau du cou		√	
Fréquent	- Pierres dans la vésicule biliaire (douleurs abdominales fortes au quadrant supérieur droit qui persistent pendant des heures surtout après un repas très gras, avec possibilité de nausées et de vomissements)		√	
	- Inflammation du foie (hépatite) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle			√
	- Battements cardiaques irréguliers (trop lents ou trop rapides)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'OCPHYL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	- Pierres dans la vésicule biliaire (douleurs abdominales fortes au quadrant supérieur droit qui persistent pendant des heures surtout après un repas très gras, avec possibilité de nausées et de vomissements)		√	
	- Inflammation du foie (hépatite) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle			√
	- Battements cardiaques irréguliers (trop lents ou trop rapides)		√	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les seringues préremplies d'OCPHYL doivent être conservées au réfrigérateur, à une température allant de 2 °C à 8 °C. Conserver les seringues dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

Dans le cas d'une utilisation quotidienne d'OCPHYL, les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante pendant une période allant jusqu'à 2 semaines, à l'abri de la lumière.

Ouvrir les seringues préremplies juste avant l'administration.

Ne pas utiliser OCPHYL après la date de péremption.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, PENDOPHARM, division de Pharmascience inc. au :
1 888 550-6060.

Ce feuillet d'information a été préparé par :
PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montréal, QC, Canada
H4P 2T4

Dernière révision : 22 mai 2014.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.