

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### **Pr OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE**

Octréotide pour suspension injectable

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

Injection intramusculaire

Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine (H01CB02)

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 17 août 2020

Date de révision :  
Le 30 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251358

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique	08/2021
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 <i>Enfants</i>	4
1.2 <i>Personnes âgées</i>	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
4.1 <i>Considérations posologiques</i>	5
4.2 <i>Dose recommandée et ajustement posologique</i>	5
4.4 <i>Administration</i>	7
4.5 <i>Dose oubliée</i>	13
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>13</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>14</b>
7.1 <i>Populations particulières</i>	19
7.1.1 <i>Femmes enceintes</i>	19
7.1.2 <i>Allaitement</i>	19
7.1.3 <i>Enfants</i>	19
7.1.4 <i>Personnes âgées</i>	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>20</b>
8.1 <i>Aperçu des effets indésirables</i>	20
8.2 <i>Effets indésirables observés au cours des essais cliniques</i>	20
8.3 <i>Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques</i>	23
8.5 <i>Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit</i>	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>25</b>
9.2 <i>Aperçu des interactions médicamenteuses</i>	25
9.4 <i>Interactions médicament-médicament</i>	25
9.5 <i>Interactions médicament-aliments</i>	26
9.6 <i>Interactions médicament-herbes médicinales</i>	26
9.7 <i>Interactions médicament-épreuves de laboratoire</i>	26
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>27</b>
10.1 <i>Mode d'action</i>	27
10.2 <i>Pharmacodynamie</i>	27
10.3 <i>Pharmacocinétique</i>	27
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION</b>	<b>28</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b>	<b>29</b>

<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>30</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>30</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>31</b>
14.1 <i>Plan des essais et démographie des études</i> .....	31
14.2 <i>Résultats des études</i> .....	31
14.3 <i>Études comparatives de biodisponibilité</i> .....	34
<b>15 MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>35</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>35</b>
<b>17 MONOGRAPHIE À L'APPUI DE LA PRÉSENTE</b> .....	<b>44</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT</b> .....	<b>45</b>

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

### **1 INDICATIONS**

#### **Acromégalie**

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

Chez la plupart des patients, l'acétate d'octréotide pour suspension injectable réduit de façon marquée les symptômes cliniques de la maladie, dont les céphalées, la transpiration, la paresthésie, la fatigue, l'ostéo-arthralgie et le syndrome du canal carpien.

#### **Tumeurs carcinoïdes**

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est indiqué dans le traitement de la diarrhée grave et des bouffées vasomotrices associées aux tumeurs carcinoïdes chez les patients dont les symptômes sont adéquatement maîtrisés par l'acétate d'octréotide injectable administré par voie sous-cutanée.

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

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est indiqué dans le traitement de la diarrhée aqueuse et abondante qui accompagne les tumeurs sécrétant des peptides vasoactifs intestinaux (VIP) chez les patients dont les symptômes sont adéquatement maîtrisés par l'acétate d'octréotide injectable administré par voie sous-cutanée.

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

#### **1.1 Enfants**

Enfants (de la naissance à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour ce groupe d'âge et n'a donc pas autorisé d'indication concernant l'emploi chez les enfants (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.4.3 Enfants).

#### **1.2 Personnes âgées**

Aucune information spécifique n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit chez les personnes âgées.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE (sous forme d'acétate) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'octréotide ou à l'un des excipients du produit, de même qu'à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux et les constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Tous les produits pour emploi parentéral doivent être inspectés à l'œil nu avant d'être administrés, afin de 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.**

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE doit être administré par injection profonde dans les muscles fessiers. Le point d'injection dans les muscles fessiers doit alterner entre le côté gauche et le côté droit.

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé. **Ne pas injecter directement le diluant sans l'avoir d'abord mélangé pour préparer la suspension.** Il importe de suivre étroitement les directives de préparation fournies dans l'emballage.

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE doit être administré dans le muscle fessier immédiatement après avoir été mélangé, et ce, à intervalles de 4 semaines. Il n'est pas recommandé d'espacer de plus de 4 semaines les doses d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, parce qu'on ne dispose pas de données adéquates permettant de déterminer s'il est possible de maîtriser de façon satisfaisante l'état des patients soumis à un tel schéma thérapeutique. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le deltoïde en raison du profond inconfort au point d'injection que cela pourrait occasionner. **L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ne devrait jamais être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.** Les schémas posologiques ci-après sont recommandés.

- **Acromégalie**

Dans le cas des patients dont l'état est maîtrisé par l'administration de l'acétate d'octréotide pour injection par voie sous-cutanée, il est recommandé d'amorcer le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE à raison de 20 mg à intervalles de 4 semaines pendant 3 mois. On peut instaurer le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE le lendemain de la dernière dose d'acétate d'octréotide pour injection par voie sous-cutanée. L'adaptation posologique doit être fonction des concentrations sériques d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 (somatomédine C), ainsi que des symptômes cliniques.

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

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

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

- **Tumeurs carcinoïdes et VIPomes**

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

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

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

Dans le cas des patients dont les symptômes ne sont toujours pas parfaitement maîtrisés après 2 mois

à la dose de 20 mg, on peut porter la dose d'OCTRÉOTIDE POUR SUSPENSION INJECTABLE à 30 mg toutes les 4 semaines. Dans le cas des patients dont l'état est bien maîtrisé par la dose de 20 mg, on peut ramener celle-ci à 10 mg à titre d'essai. Si les symptômes réapparaissent, la dose devrait être de nouveau portée à 20 mg toutes les 4 semaines. Il n'est toutefois pas recommandé d'entreprendre le traitement à la dose de 10 mg, étant donné que les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide sont atteintes plus rapidement à la dose de 20 mg.

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

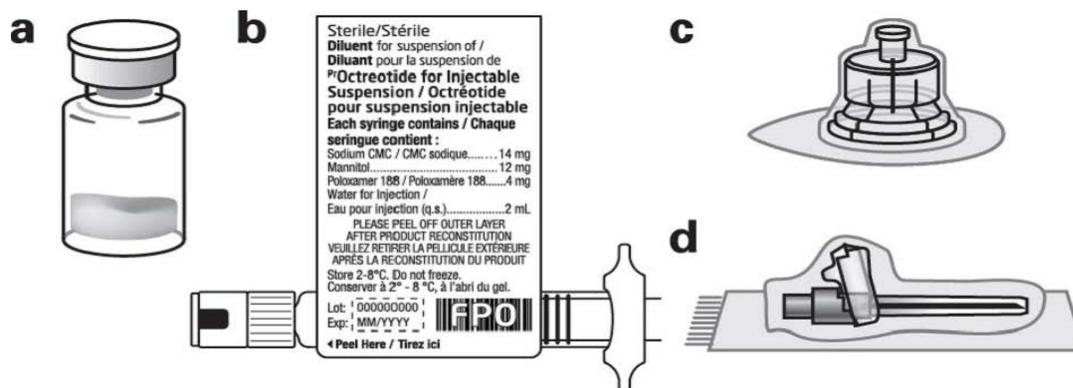
Même si leurs symptômes sont en général bien maîtrisés, les patients porteurs d'une tumeur carcinoïde ou d'un VIPome connaissent souvent une exacerbation périodique de leurs symptômes (qu'ils soient traités à l'aide d'acétate d'octréotide pour injection par voie sous-cutanée ou de l'acétate d'octréotide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

*Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'emploi chez les enfants.*

#### 4.4 Administration

##### Préparation de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE :

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est offert en trousse contenant :



- a. 1 flacon d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE contenant 10 mg, 20 mg ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate) pour suspension injectable
- b. 1 seringue préremplie contenant le solvant (montrant l'étiquette extérieure détachable)
- c. 1 adaptateur de flacon pour la reconstitution du produit
- d. 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19 de 1,5 po)
- e. Le dépliant de conditionnement avec les instructions pour l'administration.

Les instructions ci-après doivent être suivies à la lettre afin d'assurer la reconstitution appropriée de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE avant son injection profonde dans le muscle fessier.

La reconstitution de l'OCTRÉOTIDE POUR SUSPENSION INJECTABLE comporte trois étapes critiques. **Le médicament pourrait ne pas être délivré de manière appropriée si ces étapes ne sont pas suivies.**

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

L'OCTRÉOTIDE POUR SUSPENSION INJECTABLE ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé.

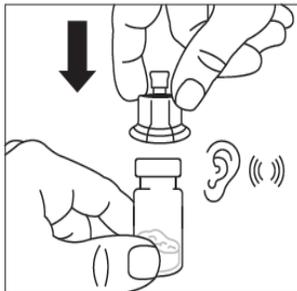
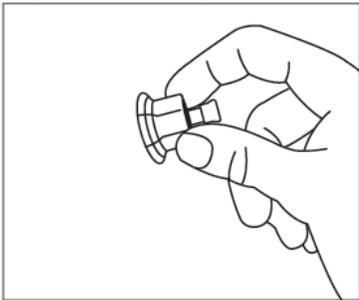
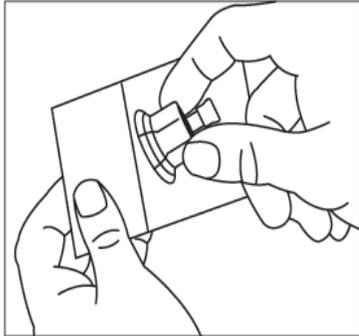
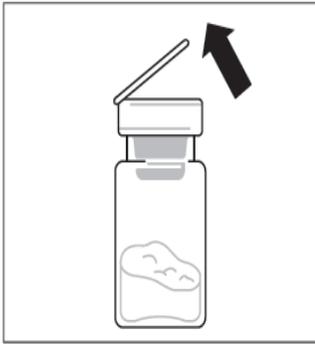


#### Étape 1

- Retirer la trousse d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE de son lieu d'entreposage réfrigéré.

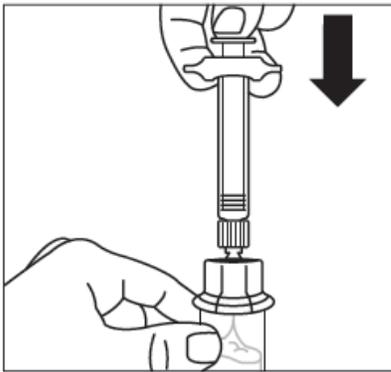
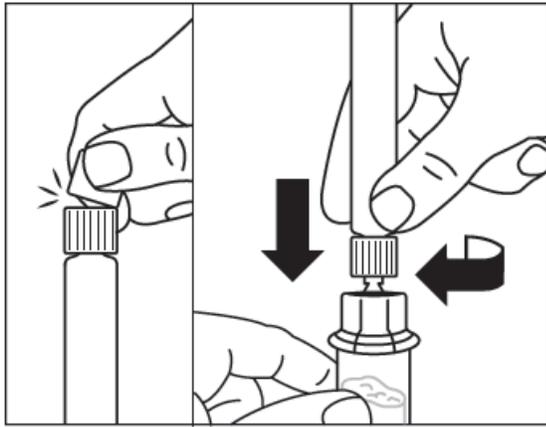
**ATTENTION : Il est essentiel d'attendre que la trousse ait atteint la température ambiante avant d'entamer le processus de reconstitution. Laisser reposer la trousse à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais sans dépasser 24 heures, avant la reconstitution.**

**Remarque :** La trousse d'injection peut être remise au réfrigérateur, au besoin.



## Étape 2

- Enlever le capuchon de plastique du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Enlever la pellicule recouvrant l'emballage de l'adaptateur de flacon, en saisissant la jupe et le capuchon blanc Luer (adaptateur de flacon) de part et d'autre. **NE PAS** toucher l'embout du dispositif d'accès.
- Placer le flacon sur une surface plane. Placer l'adaptateur de flacon sur le dessus du flacon, puis le pousser vers le bas afin de le fixer au flacon; un déclic se fera entendre s'il est bien en place.
- Nettoyer le bout de l'adaptateur de flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.



### Étape 3

- Retirer le capuchon souple (blanc) de la seringue préremplie et visser cette dernière sur l'adaptateur de flacon.
- Appuyer lentement sur le piston de la seringue et le pousser jusqu'au fond, afin de transférer tout le diluant dans le flacon.

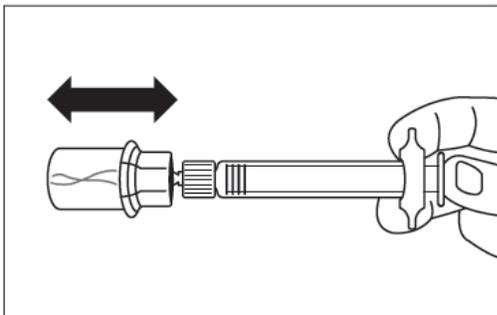


### Étape 4

**ATTENTION :** Il est essentiel de laisser reposer le flacon durant 5 minutes afin d'assurer que la poudre est complètement saturée de diluant.

**Remarque :** Il est normal que le piston remonte étant donné qu'il peut y avoir une légère surpression dans le flacon.

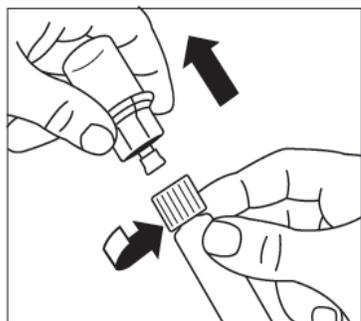
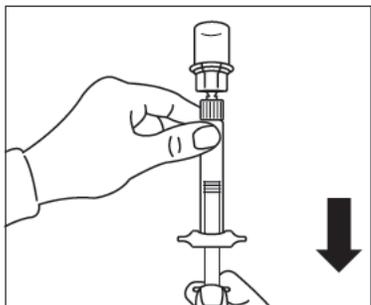
- À ce stade-ci, préparer le patient à l'injection.



### Étape 5

- Après la période de saturation, s'assurer que le piston est enfoncé au maximum dans la seringue.

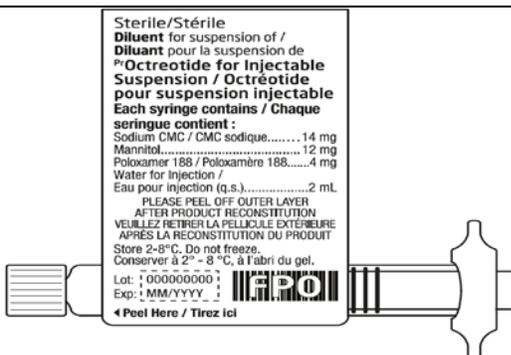
**ATTENTION :** En gardant le piston enfoncé, agiter le flacon **modérément** à l'horizontale **durant au moins 30 secondes** jusqu'à suspension complète de la poudre (suspension laiteuse uniforme). **Agiter modérément durant 30 secondes de plus si la suspension n'est pas complète.**



### Étape 6

- Tourner le flacon et la seringue à l'envers, tirer lentement le piston et prélever tout le contenu du flacon dans la seringue.

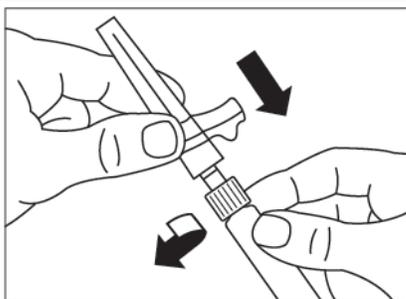
- Dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon.



### Étape 7

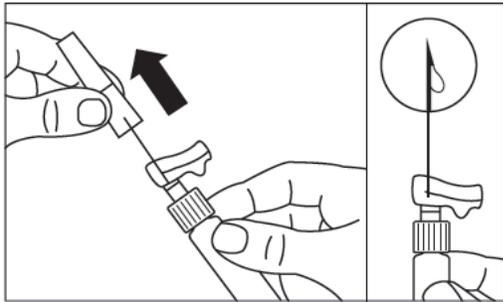
- La seringue renferme maintenant la solution reconstituée d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE.

- Pour éviter toute confusion, détacher l'étiquette extérieure de la seringue. Celle-ci fournit uniquement des renseignements sur le diluant et ne correspond plus au contenu de la seringue.

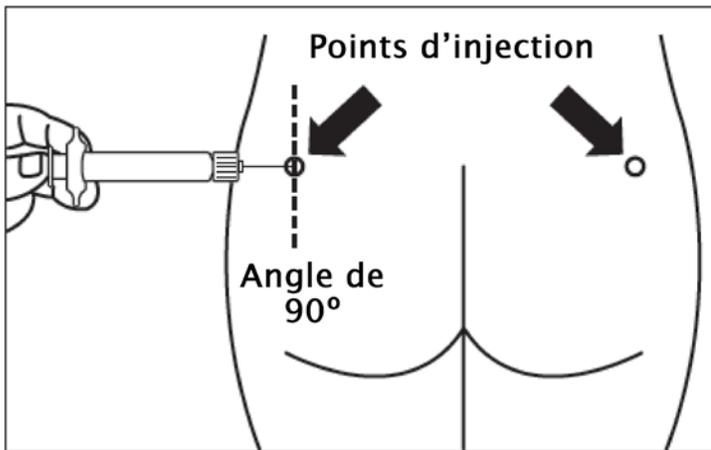


### Étape 8

- Préparer le point d'injection en le nettoyant avec une lingette imbibée d'alcool.
- Visser l'aiguille sécuritaire sur la seringue.
- **Agiter à nouveau** délicatement la seringue pour obtenir une suspension laiteuse uniforme.

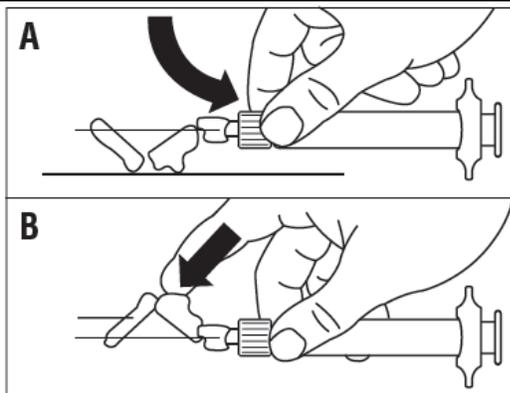


- Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille en le tirant bien droit.
- Tapoter délicatement la seringue pour éliminer les bulles d'air visibles et les chasser de la seringue.
- Passer **immédiatement à l'étape 9** pour injecter le médicament au patient, **sans quoi il pourrait se produire une sédimentation.**



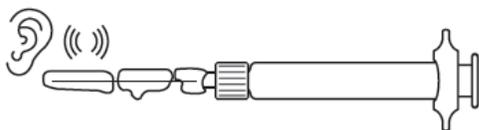
#### Étape 9

- L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ne doit être administré que par injection profonde dans le muscle fessier, **JAMAIS** par voie intraveineuse.
- Introduire l'aiguille au complet dans le muscle fessier gauche ou droit, à un angle de 90° par rapport à la peau.
- Tirer légèrement sur le piston pour s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin (si c'est le cas, repositionner l'aiguille).
- Enfoncer le piston en exerçant une **pression uniforme** jusqu'à ce que tout le contenu de la seringue ait été injecté.
- Retirer l'aiguille du point d'injection et activer le système sécuritaire de l'aiguille (voir l'étape 10).



#### Étape 10

- Activer le système sécuritaire de l'aiguille de l'une ou l'autre des façons suivantes :
  - A. En appuyant sur la partie articulée du protecteur d'aiguille tandis que celle-ci repose sur une surface rigide (figure A)
  - B. ou en poussant la charnière vers l'avant avec le doigt (figure B)



- Un clic sonore confirme l'activation appropriée du dispositif.
- Jeter immédiatement la seringue (dans un contenant pour objets pointus et tranchants).

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

## 4.5 Dose oubliée

Si une injection prévue a été omise, administrer la dose oubliée le plus tôt possible.

## 5 SURDOSAGE

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

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

Le traitement du surdosage est symptomatique. Les patients ayant reçu une dose d'octréotide par voie intraveineuse supérieure à la posologie recommandée sont davantage à risque de bloc auriculoventriculaire de degré élevé et devraient donc être gardés sous surveillance appropriée, à l'aide d'un moniteur cardiaque.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire (dans le muscle fessier)	10 mg d'octréotide (peptide libre) (11,2 mg d'acétate d'octréotide)/flacon  La poudre est blanche à blanc cassé.	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 188,8 mg mannitol : 41,0 mg
	20 mg d'octréotide (peptide libre) (22,4 mg d'acétate d'octréotide)/flacon  La poudre est blanche à blanc cassé.	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 377,6 mg mannitol : 81,9 mg
	30 mg d'octréotide (peptide libre) (33,6 mg d'acétate d'octréotide)/flacon  La poudre est blanche à blanc cassé.	poly (DL-lactide-co-glycolide) : 566,4 mg mannitol : 122,9 mg
	Diluant (2 mL) dans une	carboxyméthylcellulose

	seringue en verre préremplie  La poudre est blanche à blanc cassé.	sodique : 14 mg mannitol : 12 mg polaxamère 188 : 4 mg eau pour injection : <i>qs</i> 2 mL
--	--	---

Une fois reconstituée, la solution est une suspension laiteuse sans agrégats.

**L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est offert en trousse contenant :**

- 1 flacon en verre de 8 mL renfermant une dose unique d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE et contenant 10 mg, 20 mg ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate) à libération lente;
- 1 seringue préremplie contenant 2 mL de diluant;
- 1 adaptateur de flacon pour la reconstitution du produit;
- 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19 de 1,5 po);
- Le dépliant de conditionnement avec les instructions pour l'administration.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE fasse l'objet d'une étroite surveillance. Si on constate une augmentation du volume de la tumeur, des mesures alternatives doivent être considérées.

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

Des directives précises sur la façon d'effectuer les injections intramusculaires stériles doivent être données aux patients et aux personnes qui pourraient avoir à administrer l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE (*voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT*).

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

Les patients acromégales doivent également se présenter à toutes les visites prévues afin d'assurer la

maîtrise constante de leurs taux de GH et d'IGF-1.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont démontré que l'acétate d'octréotide ne possède pas de potentiel mutagène.

### **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 présentaient une cardiopathie sous-jacente, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité entre les effets mentionnés ci-dessus et la prise d'octréotide sous forme d'acétate. Chez un patient acromégale atteint 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* 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Système endocrinien et métabolisme**

- **Métabolisme du glucose**

Le traitement par l'acétate d'octréotide injectable 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. Chez les patients atteints du diabète sucré de type I, les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise d'acétate d'octréotide injectable. Chez les non-diabétiques et les patients atteints du diabète de type II dont les réserves d'insuline sont partiellement intactes, l'administration d'acétate d'octréotide injectable peut provoquer une hyperglycémie prandiale. Par suite de l'instauration du traitement par l'acétate d'octréotide injectable (acétate d'octréotide), 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 d'un patient donné. Il est recommandé de surveiller étroitement le glucose sérique des patients acromégales au moment de l'instauration du traitement au moyen de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE et chaque fois que l'on modifie la posologie.

Étant donné qu'il existe, par suite d'hémorragies secondaires à la rupture de varices gastro-œsophagiennes, un risque accru de diabète insulino-dépendant ou de changement des besoins en insuline chez les patients atteints du diabète, une surveillance adéquate de la glycémie s'impose.

Par conséquent, il est recommandé que la tolérance au glucose et que le traitement antidiabétique soient périodiquement surveillés lors du traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE.

- **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. On a signalé une baisse progressive des taux de T<sub>4</sub>, qui s'est traduite par une hypothyroïdie clinique et biochimique après 19 mois de traitement, à raison de 1500 mcg d'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée par jour, chez un participant à une étude clinique atteint d'une tumeur carcinoïde. On a constaté une légère détérioration de la fonction thyroïdienne chez certains patients acromégales à la suite d'un traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE. Par conséquent, des épreuves, en début de traitement, et de façon périodique par la suite, de la fonction thyroïdienne (thyrotropine (TSH) et thyroxine (T<sub>4</sub>) 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 d'acétate d'octréotide injectable peut altérer l'absorption des graisses alimentaires chez certains patients. Il est donc indiqué d'effectuer périodiquement des dosages des graisses fécales et du carotène sérique s'échelonnant sur 72 heures, afin de déceler toute aggravation possible de la malabsorption des lipides due au médicament.

Certains patients traités au moyen de l'octréotide ont présenté des carences en vitamine B<sub>12</sub> et des résultats anormaux à l'épreuve de Schilling. Il est donc recommandé de surveiller le taux de vitamine B<sub>12</sub> pendant le traitement par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable

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

### **Fonctions 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, la fréquence d'anomalies des voies biliaires chez les patients (dont la majorité étaient atteints d'acromégalie ou de psoriasis) n'ayant jamais reçu d'octréotide était de 63 % (calculs biliaires – 27 %; boue biliaire sans calculs – 24 %; dilatation des canaux biliaires – 12 %). Chez les patients traités par l'acétate d'octréotide injectable pendant 12 mois ou plus, la fréquence de calculs ou de boue biliaires se chiffrait à 52 %. La fréquence d'anomalies de la vésicule biliaire ne semblait liée ni à l'âge, ni au sexe, ni à la dose, mais plutôt à la durée du traitement.

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

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

Dans l'ensemble des essais, quelques cas de cholécystite aiguë, de cholangite ascendante, d'obstruction des voies biliaires, d'hépatite cholestatique 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 la fréquence élevée de nouveaux calculs biliaires chez les patients recevant l'octréotide, seulement 1 % des patients ont présenté des symptômes aigus commandant une cholécystectomie. À cela s'ajoutent des comptes rendus de pharmacovigilance faisant état de cas de cholélithiase (calculs biliaires) ayant entraîné des complications telles que cholécystite, cholangite et pancréatite, entre autres, et ayant nécessité une cholécystectomie chez des patients ayant reçu de l'acétate d'octréotide.

Les patients soumis à un traitement prolongé par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE devraient faire l'objet d'une échographie de la vésicule biliaire et des canaux biliaires au début du traitement, et de façon périodique (tous les 6 mois environ) par la suite, afin qu'on puisse détecter la présence de calculs biliaires (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). En cas de complications présumées dues à une cholélithiase, interrompre l'administration d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE et amorcer un traitement approprié

- **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.

### **Surveillance et épreuves 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), 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'acétate d'octréotide injectable (mais non de l'acétate d'octréotide pour suspension injectable).

Sinon, on peut effectuer un seul dosage du taux d'IGF-1 (somatomédine C) 2 semaines après l'amorce du traitement par l'acétate d'octréotide injectable ou suivant tout ajustement de la posologie. Une fois que les patients sont passés de l'acétate d'octréotide injectable à l'acétate d'octréotide pour suspension injectable, la mesure des taux de GH et d'IGF-1 peut être effectuée après 3 injections mensuelles de l'acétate d'octréotide pour suspension injectable. (Les concentrations sériques à l'état d'équilibre ne sont atteintes qu'après une période de 3 mois, à raison de 1 injection par mois.) Le taux de GH peut être calculé en faisant la moyenne des taux obtenus lors de 4 dosages effectués à intervalles de 1 heure; le taux d'IGF-1 (somatomédine C) peut être obtenu au moyen d'un seul dosage. Toutes les mesures des taux de GH et d'IGF-1 doivent être effectuées 4 semaines après la dernière dose d'acétate d'octréotide pour suspension injectable.

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

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

Au cours d'un emploi prolongé, il importe d'effectuer des dosages de la T<sub>4</sub> totale ou libre, ou des deux, à l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (*voir* Système endocrinien et métabolisme, Fonction thyroïdienne).

## **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.

## **Effets sur la fonction sexuelle : Fécondités féminine et masculine**

- **Fécondité**

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

Dans les études animales menées chez le rat et le lapin, le traitement par l'acétate d'octréotide injectable à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour n'a pas altéré la performance de reproduction des animaux (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie : Reproduction et développement).

- **Risque d'effet tératogène**

Les études animales ne montrent aucun signe direct de potentiel tératogène à l'issue du traitement par l'acétate d'octréotide injectable (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie : Reproduction et développement).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

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

Jusqu'à présent, 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 mcg/kg de poids corporel/jour, la majorité des effets secondaires observés étaient de nature gastro-intestinale : stéatorrhée, diarrhée, vomissements et distension abdominale. Des retards de croissance ont été notés chez plusieurs patients ayant reçu 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. Par suite de l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 100 mcg 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.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur l'acétate d'octréotide injectable ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse de ces patients est différente de celle des plus jeunes. D'autres comptes rendus, issus de l'expérience clinique, ne font état d'aucune différence entre la réponse des personnes âgées et celle des patients plus jeunes.

De façon générale, on doit faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer aux patients âgés et, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque, de maladies concomitantes et de polythérapies au sein de cette population, la dose initiale

doit généralement se situer dans la limite inférieure de la gamme posologique.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables des médicaments lors de leur utilisation dans le monde réel, et pour en évaluer les taux approximatifs.

#### L'acétate d'octréotide pour suspension injectable dans l'acromégalie

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

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

Effet indésirable	Dose		
	10 mg n = 57 (%)	20 mg n = 233 (%)	30 mg n = 129 (%)
<b>Lieu d'administration</b>			
Douleur au point d'injection	1,8	9,0	10,9
Réaction au point d'injection	–	2,1	3,9
<b>Ensemble de l'organisme</b>			
Symptômes pseudogrippaux	8,8	10,3	17,8
Fatigue	3,5	5,2	11,6
Douleur	1,8	5,6	2,3
Chirurgie	3,5	2,1	6,2

<b>Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez <math>\geq 2</math> % des patients traités par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable</b>			
<b>Effet indésirable</b>	<b>Dose</b>		
	<b>10 mg n = 57 (%)</b>	<b>20 mg n = 233 (%)</b>	<b>30 mg n = 129 (%)</b>
Lombalgie	1,8	3,4	2,3
Asthénie	3,5	1,3	4,7
Œdème	1,8	3,0	1,6
Malaise	1,8	1,3	3,9
Traumatisme accidentel	3,5	1,3	2,3
Bouffées de chaleur	--	2,6	1,6
Tumeurs (sans autre précision)	--	0,9	3,1
Fièvre	--	0,9	3,1
<b>Système cardiovasculaire</b>			
Hypertension	1,8	9,9	7
<b>Système nerveux central et périphérique</b>			
Céphalée	7,0	8,6	12,4
Étourdissements	5,3	6,0	10,1
Paresthésie	1,8	3,4	7,0
Crampes	1,8	3,4	3,9
Vertiges	3,5	1,7	1,6
<b>Appareil digestif</b>			
Diarrhée	7,0	21,5	30,2
Douleurs abdominales	12,3	15,0	25,6
Flatulence	12,3	12,4	23,3
Constipation	14,0	8,2	14,7
Nausées	3,5	4,3	7,8
Vomissements	1,8	3,0	6,2
Dyspepsie	1,8	3,0	3,9
Stéatorrhée	5,3	1,3	4,7
Décoloration des selles	--	2,6	3,9
Ténesme	--	0,9	3,9
<b>Systèmes hépatique et biliaire</b>			
Lithiase biliaire	3,5	7,3	12,4
Troubles de la vésicule biliaire	--	3,9	7,0
<b>Appareil locomoteur</b>			
Arthralgie	--	2,6	6,2
Arthropathie	--	3,0	4,7
Myalgie	1,8	2,1	3,9
Lombalgie	--	3,0	0,8
Douleurs dans les jambes	3,5	0,9	0,8
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Insomnie	3,5	3,9	1,6
Anxiété	--	1,3	4,7
Dépression	--	2,1	1,6
Somnolence	1,8	0,4	2,3
Nervosité	--	0,4	2,3
<b>Mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	1,8	2,6	3,9
Abcès	--	2,1	1,6
Infection	1,8	1,7	2,3
<b>Appareil respiratoire</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	3,5	3,4	4,7
Toux	1,8	4,3	3,1
Pharyngite	1,8	4,3	3,1
Rhinite	--	--	5,4
Bronchite	1,8	3,0	1,6

<b>Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients traités par l’acétate d’octréotide pour suspension injectable</b>			
<b>Effet indésirable</b>	<b>Dose</b>		
	<b>10 mg n = 57 (%)</b>	<b>20 mg n = 233 (%)</b>	<b>30 mg n = 129 (%)</b>
Troubles respiratoires	1,8	1,3	3,1
Sinusite	1,8	0,9	2,3
<b>Appareil urinaire</b>			
Infection des voies urinaires	1,8	2,1	3,1
Cystite	--	0,9	2,3
Dysurie	--	0,4	2,3
Fréquence de la miction	--	--	2,3
<b>Peau et annexe cutanées</b>			
Transpiration accrue	1,8	3,4	4,7
Prurit	1,8	1,3	4,7
Alopécie	1,8	0,9	3,9
Érythème	--	2,6	0,8
Éruption cutanée	3,5	--	--
<b>Autres</b>			
Anémie	5,3	6,4	17,1
Conjonctivite	--	2,1	3,1
Troubles de l’ouïe	--	--	2,3
Troubles menstruels	--	1,3	2,3
Néoplasme, chirurgie	--	--	2,3

## **Description de certains effets indésirables**

### **Fonctions hépatique et biliaire**

Il a été démontré que l’acétate d’octréotide pour injection et d’autres analogues de la somatostatine inhibent la contractilité de la vésicule biliaire et diminuent la sécrétion de bile, ce qui peut amener des anomalies de la vésicule biliaire ou la constitution de boue biliaire. L’emploi prolongé d’acétate d’octréotide peut entraîner la formation de calculs biliaires (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Une pancréatite peut s’installer chez les patients qui, suivant un traitement au long cours par l’acétate d’octréotide, présentent une lithiase biliaire.

Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique associés à l’administration d’acétate d’octréotide ont été signalés. Il s’agissait des dérèglements suivants :

- hépatite aiguë sans stase biliaire et normalisation des taux de transaminases à l’arrêt du traitement au moyen de l’acétate d’octréotide pour injection 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.

### **Système endocrinien**

En raison de ses effets inhibiteurs sur la libération d’hormone de croissance, de glucagon et d’insuline, l’acétate d’octréotide peut altérer la régulation glucosique. De même, il peut nuire à la tolérance postprandiale au glucose, et, dans certains cas, son administration prolongée peut entraîner un état d’hyperglycémie persistant. Des cas d’hypoglycémie ont également été observés.

### **Pancréatite**

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

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

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

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

### **Troubles cardiaques**

Des cas de bradycardie ont été signalés (fréquence : courants). Le médecin doit entrevoir le risque de bradycardie chez les patients prédisposés en raison d'une fréquence cardiaque relativement lente avant le traitement, ou chez les patients dont le système cardiovasculaire est déjà affaibli, par exemple chez les cirrhotiques qui présentent des varices gastro-œsophagiennes hémorragiques. Des cas de tachycardie ont également été observés (fréquence : peu courants).

### **Autres effets indésirables**

La chute des cheveux, quoique rare, a également été observée chez des patients recevant de l'acétate d'octréotide.

Rares ont été les cas de déshydratation.

## **8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques**

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

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

**Système cardiovasculaire :** hypertension aggravée

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

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

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

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

**Rythme cardiaque :** tachycardie

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

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

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

**Plaquettes, saignements et coagulation :** épistaxie

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

**Globules rouges :** anémie hypochromatique

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

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

**Appareil respiratoire :** dyspnée, pneumonie

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

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

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

### **Octréotide pour suspension injectable dans le traitement des tumeurs carcinoïdes**

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

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

### **8.5 Effets indésirables 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 hématologiques et lymphatiques</i>	Thrombocytopénie*
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Héus, occlusion intestinale
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique, cholélithiase, cholécystite, cholangite et pancréatite, ayant parfois nécessité une cholécystectomie
<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

\* La plupart des cas de thrombocytopénie sont survenus chez des patients atteints de cirrhose du foie qui recevaient l'acétate d'octréotide pour injection (par perfusion intraveineuse); certains cas ont également été associés à l'administration d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE. Cet effet a été réversible.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Lorsque les symptômes sont graves et qu'on ajoute l'acétate d'octréotide soit aux autres traitements utilisés pour régulariser la glycémie, tels que les sulfamides les hypoglycémiantes, 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. Les données actuelles 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. 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.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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 qui a peut-être favorisé l'épisode de 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 des données publiées mais limitées, les analogues de la somatostatine peuvent réduire la clairance métabolique de médicaments que l'on sait métabolisés par les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub>; 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 faire preuve 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 (p. ex. la cyclosporine).

### **Utilisation concomitante avec des analogues radioactifs de la somatostatine**

La somatostatine et ses analogues, comme l'octréotide, se lient de façon compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent donc perturber l'efficacité des analogues radioactifs de la somatostatine.

L'administration d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE doit être interrompue pendant au moins 4 semaines avant l'administration d'oxodotrétotide de lutécium (<sup>177</sup>Lu), agent radiopharmaceutique qui se lie aux récepteurs de la somatostatine. Par contre, en cas de besoin, les patients peuvent recevoir un analogue de la somatostatine à courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration de l'oxodotrétotide de lutécium (<sup>177</sup>Lu).

Une fois l'administration de l'oxodotrétotide de lutécium (<sup>177</sup>Lu) terminée, le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE peut être repris dans les 4 à 24 heures, mais il doit de nouveau être interrompu 4 semaines avant la prochaine administration d'oxodotrétotide de lutécium (<sup>177</sup>Lu).

### **9.5 Interactions médicament-aliments**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-herbes médicinales**

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

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

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

#### Généralités

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

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

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

### 10.2 Pharmacodynamie

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Octréotide sous forme d'acétate pour suspension injectable

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

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

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'octréotide après injection de l'acétate d'octréotide pour suspension injectable correspond au profil de libération de la matrice de polymère et de sa biodégradation. Une fois libéré dans la circulation générale, l'octréotide se répartit suivant les propriétés pharmacocinétiques qu'on lui connaît.

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

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

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

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

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

Conserver la seringue préremplie contenant 2 mL de diluant à une température comprise entre 2 °C et

8 °C. Garder à l'abri du gel.

Une fois mise en suspension dans le diluant, la poudre d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE doit être utilisée immédiatement.

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

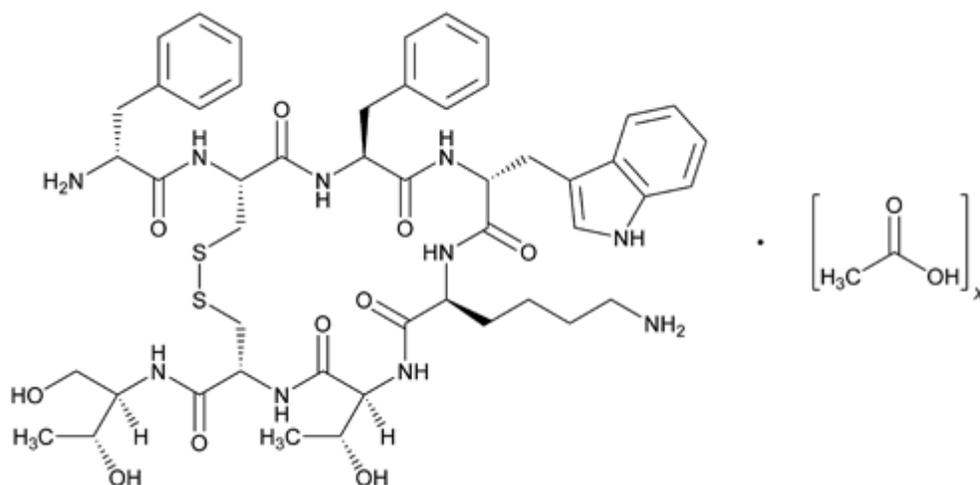
Dénomination courante : Acétate d'octréotide

Nom chimique : Acétate de D-phénylalaninyl-L-hémicystinyl-L-phénylalaninyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-thréoninyl-L-hémicystinyl-L-thréoninol disulfure cyclique (2→7)

Formule moléculaire :  $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \cdot xC_2H_4O_2$

Masse moléculaire : 1019,2 g/mol (sous forme de base libre)

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques :

Analogue de la somatostatine, l'acétate d'octréotide est un octapeptide ponté qui se présente sous forme de poudre amorphe blanche à blanc cassé très hygroscopique et qui se décompose en fondant.

Librement soluble dans le méthanol, dans l'eau et dans l'acide acétique à 1 %.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan des essais et démographie des études

Les essais cliniques portant sur l'acétate d'octréotide pour suspension injectable ont été menés chez des patients qui avaient reçu l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée durant une période allant de quelques semaines à 10 ans. Les études portant sur l'acétate d'octréotide pour suspension injectable dans le traitement de l'acromégalie décrites ci-dessous ont été réalisées chez des patients qui avaient atteint des taux d'hormone de croissance (GH) inférieurs à 10 ng/mL (< 5 ng/mL dans la plupart des cas) au cours de leur traitement au moyen d'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée. Cependant, certains patients admis à ces études n'ont que partiellement répondu au traitement par l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée, c'est-à-dire que le taux de GH a été réduit de plus de 50 % par suite des injections sous-cutanées d'acétate d'octréotide comparativement à l'absence de traitement, bien qu'il n'ait pas été abaissé à moins de 5 ng/mL.

### 14.2 Résultats des études

#### Acromégalie

L'acétate d'octréotide pour suspension injectable a fait l'objet de 3 essais cliniques menés chez des patients acromégales.

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

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

Le Tableau 2 résume les données associées à la maîtrise hormonale (GH et IGF-1) chez les patients des 2 premiers essais cliniques qui ont reçu 27 ou 28 injections d'acétate d'octréotide pour suspension injectable.

<b>Tableau 2 Réponse hormonale chez des patients acromégales ayant reçu 27 ou 28 injections au cours<sup>1</sup> du traitement par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable</b>				
	Acétate d'octréotide pour injection s.c.		Acétate d'octréotide pour suspension injectable	
Taux hormonal moyen	N	%	N	%
GH < 5,0 ng/mL	69/88	78	73/88	83
< 2,5 ng/mL	44/88	50	41/88	47
< 1,0 ng/mL	6/88	7	10/88	11
IGF-1 normalisé	36/88	41	45/88	51
GH < 5,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	36/88	41	45/88	51
< 2,5 ng/mL + IGF-1 normalisé	30/88	34	37/88	42
< 1,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	5/88	6	10/88	11
<sup>1</sup> Taux mensuels moyens de GH et d'IGF-1 au fil des essais				

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

Le Tableau 3 résume les données associées à la maîtrise hormonale (GH et IGF-1) chez les patients du troisième essai clinique, qui ont tous reçu 12 injections d'acétate d'octréotide pour suspension injectable.

<b>Tableau 3 Réponse hormonale chez des patients acromégales ayant reçu 12 injections au cours<sup>1</sup> du traitement par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable</b>				
	Acétate d'octréotide pour injection s.c.		Acétate d'octréotide pour suspension injectable	
Taux hormonal moyen	N	%	N	%
GH < 5,0 ng/mL	116/122	95	118/122	97
< 2,5 ng/mL	84/122	69	80/122	66
< 1,0 ng/mL	25/122	21	28/122	23
IGF-1 normalisé	82/122	67	82/122	67
GH < 5,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	80/122	66	82/122	67
< 2,5 ng/mL + IGF-1 normalisé	65/122	53	70/122	57
< 1,0 ng/mL + IGF-1 normalisé	23/122	19	27/122	22
<sup>1</sup> Taux mensuels moyens de GH et d'IGF-1 au fil des essais				

Parmi les 122 patients dont il est question dans le Tableau 3, qui ont tous reçu 12 injections dans le cadre du troisième essai clinique, on a observé un taux moyen de GH inférieur à 2,5 ng/mL chez 66 % des patients traités par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable. Au fil de l'essai, 57 % des patients ont maintenu un taux de GH inférieur à 2,5 ng/mL et un taux moyen d'IGF-1 normal. La

comparaison de la réponse hormonale observée dans le cadre de ces différents essais cliniques révèle qu'un plus grand pourcentage de patients de la troisième étude ont atteint une réduction de leur taux de GH à moins de 5 ng/mL à l'aide de la forme sous-cutanée d'acétate d'octréotide pour injection, soit 95 %, comparativement à 78 % au cours des 2 essais précédents.

Dans chacun des 3 essais, les taux de GH et d'IGF-1 ainsi que les symptômes cliniques ont été maîtrisés à un degré comparable au moyen de l'acétate d'octréotide pour suspension injectable et de l'acétate d'octréotide pour injection.

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

Deux études exploratoires de phase IV ouvertes ont été réalisées pour évaluer le traitement par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable sur une période de 24 et de 48 semaines chez des patients acromégales non traités auparavant. La réduction médiane du volume tumoral est de 20,6 % à 24 semaines (n = 46) et de 29,2 % à 48 semaines (n = 29) dans l'étude B2402 et de 24,5 % à 24 semaines (n = 91) et de 36,2 % à 48 semaines (n = 84) dans l'étude B2401. Au cours des deux études, le changement dans le pourcentage du volume tumoral a été évalué au moyen d'une IRM dans la population en intention de traiter. Par contre, la signification clinique n'a pas été établie.

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

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

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

Le Tableau 4 indique le nombre quotidien moyen de selles et de bouffées vasomotrices chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes malignes.

<b>Tableau 4 Nombre quotidien moyen de selles et de bouffées vasomotrices (population en intention de traiter)</b>					
	Selles (nombre quotidien moyen)			Bouffées vasomotrices (nombre quotidien moyen)	
Traitement	N	Départ	Dernière visite	Départ	Dernière visite
Acétate d'octréotide pour injection s.c.	26	3,7	2,6	3,0	0,5
Acétate d'octréotide pour suspension injectable					
10 mg	22	4,6	2,8	3,0	0,9
20 mg	20	4,0	2,1	5,9	0,6
30 mg	24	4,9	2,8	6,1	1,0

En général, la fréquence quotidienne moyenne de selles a été bien maîtrisée par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable ainsi que par l'acétate d'octréotide pour injection (de 2 à 2,5 selles par jour, environ).

Le nombre quotidien moyen de bouffées vasomotrices a été semblable à toutes les doses d'acétate d'octréotide pour suspension injectable et avec l'acétate d'octréotide pour injection (de 0,5 à 1 bouffée par jour, environ).

Dans un sous-groupe de patients chez qui l'intensité de la maladie était variable, le taux d'excrétion urinaire médian de 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indol acétique) au cours d'une période de 24 heures a été réduit de 38 à 50 % dans les groupes de patients traités par l'acétate d'octréotide pour suspension injectable.

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

### **14.3 Études comparatives de biodisponibilité**

#### **DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ**

Une étude de bioéquivalence à répartition aléatoire en mode ouvert mais à l'insu du laboratoire, comprenant deux traitements administrés en parallèle sous forme de dose unique de deux préparations d'acétate d'octréotide — OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE à 30 mg (Teva Canada Limitée) et Sandostatin<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> - Monatsdepot 30 mg (acétate d'octréotide pour suspension injectable) de Novartis Pharma GmbH) — a été menée chez des adultes à jeun en bonne santé (n = 240) ayant reçu une injection intramusculaire unique. Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques mesurés auprès des 238 sujets qui ont terminé l'étude.

Octréotide (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (pg•h/mL)	890417,38 934794,94 (33,4)	931186,59 993281,84 (34,6)	95,62	88,49 - 103,33
ASC <sub>0-28 jours</sub> (pg•h/mL)	504372,55 528095,34 (37,2)	511447,29 558216 (46,6)	98,62	90,72 - 107,20
ASC <sub>28-56 jours</sub> (pg•h/mL)	351253,21 361270,53 (38,1)	358831,23 379080 (38,6)	97,89	90,36 - 106,04
ASC <sub>i</sub> (pg•h/ml)	942769,62 931877 (39,8)	945348,12 988928 (39,6)	99,73	90,89 - 109,42
C <sub>max</sub> (pg/mL)	1544,15 1758,35 (67,0)	1557,66 1877,12 (86,4)	99,13	88,91 - 110,53
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	289,50 (0,50-816,52)	288,50 (1,00- 772,42)		
t <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	123,20 (108,9)	130,06 (58,4)		

\* Suspension injectable d'octréotide (acétate d'octréotide) à 30 mg (Teva Canada Limitée).

† Sandostatin<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>- Monatsdepot 30 mg - Suspension injectable (Novartis Pharma GmbH), achetée en Allemagne

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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	LD <sub>50</sub> , mg/kg
Souris	72 (64 - 82)
Rats	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

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

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

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
				ou œdème de la peau). Examen microscopique : ↑ de la fréquence d'inflammation, de fibrose, de nécrose et d'hémorragie associée à des masses sous-cutanées.

### Autres études de toxicité

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Observations
Chiens	3 sem.	i.v.	0.1 (0,05 2 f.p.j.)	<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. <u>Récupération (périodes de récupération échelonnées allant de 1 à 35 jours)</u> : Des sections de l'hypophyse ont révélé des foyers de prolifération cellulaire et des amas de noyaux atteignant leur développement maximal le 7 <sup>e</sup> jour de la période de récupération et qui ont disparu le 35 <sup>e</sup> jour. Cellules dégénérées et dispersées, observées seulement les 21 <sup>e</sup> et 35 <sup>e</sup> jours de la période de récupération.
Chiens	3 sem.	i.v.	1.0 (0,5 2 f.p.j.)	<u>Traitement et périodes de récupération</u> : Aucun signe clinique attribuable au traitement. Pas de diarrhée ni d'altération des valeurs de base de l'hormone de croissance, de la prolactine et du glucose plasmatiques. Pas d'altération morphologique de l'hypophyse ni de modification des autres organes liées au traitement. Examen au microscope électronique : aucune altération de l'hypophyse due au traitement.
Chiens	26 sem.	i.v.	0,5	<u>Traitement</u> : Diarrhée <u>Période de récupération (échelonnée, allant de 6 heures à 12 semaines, 2 animaux par période de récupération)</u> : Hypophyse : Foyers de prolifération cellulaire et nécrose de cellules isolées. Épreuves fonctionnelles hypophysaires (chiens ayant reçu une injection du facteur déclenchant la sécrétion des hormones antéhypophysaires au cours des 1 <sup>ère</sup> , 8 <sup>e</sup> et 16 <sup>e</sup> semaines de la période de récupération) : inhibition significative de la libération stimulée de GH au niveau de l'hypophyse jusqu'à la 8 <sup>e</sup> semaine de la période de récupération. À la 14 <sup>e</sup> semaine, la réponse de la GH correspondait aux valeurs de référence.

### Études de toxicité relatives à l'acétate d'octréotide pour suspension injectable

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

					traitement. Aucun résultat hyperplasique ou néoplasique et aucun hémangiome au point d'injection.
--	--	--	--	--	---

## Pouvoir carcinogène

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 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 la fréquence 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.</p> <p>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'alopecie, des croûtes, des points sensibles et des lésions croûteuses ont été observés chez les 2 sexes au point d'injection. La fréquence de ces manifestations était plus élevée dans les groupes recevant des doses moyenne et élevée. ↑ liée à la dose de la fréquence de coupes ovariennes sans corps jaune. Dans l'utérus : ↑ liée à la dose de la dilatation glandulaire et ↑ de la fréquence de la dilatation luminale (surtout dans le groupe recevant une dose élevée) par comparaison au groupe témoin. On a signalé de l'endométrite dans tous les groupes (surtout chez les animaux recevant une dose élevée), sauf dans le groupe témoin.</p>
Souris (KFM-han NMRI)	85-86 sem. (F) 98-99 sem. (M)	s.c.	60 M 60 F	Placebo, NaCl 0,9 %, 0,1, 0,4,	<p><u>0,4, 1,2 et 2 mg/kg/j</u> : ↑ de la fréquence d'hyperplasie de la muqueuse duodénale chez les F. Cette lésion était fréquemment associée à une inflammation et à une dilatation duodénale.</p>

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose (mg/kg/j)	Observations
				1,2, 2,0	<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.

### Génotoxicité

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

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

Un deuxième test *in vivo* sur la mutagénicité de l'agent visait à évaluer toute altération de l'ADN d'une cellule embryonnaire à l'aide de la technique de synthèse d'ADN non programmée (UDS). Les souris CD mâles ont reçu une seule dose d'acétate d'octréotide de 25 ou 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 les cellules germinales de l'ADN.

Les microsphères d'acétate d'octréotide pour suspension injectable étaient dépourvues de propriétés mutagènes lorsqu'on les a soumises à une analyse bactérienne validée *in vitro*.

### Toxicologie : Reproduction et développement

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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour ou du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour après l'accouplement. Les mères et les fœtus ont été sacrifiés au terme de la période de gestation et ont fait l'objet d'examen. 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 fœtus ou du placenta n'a été observé. Les données morphologiques recueillies chez les fœtus des 2 espèces animales ne laissent pas soupçonner d'activité tératogène.

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

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

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

## Toxicologie spéciale

### Études de toxicité spéciales relatives à l'acétate d'octréotide pour suspension injectable : tolérance locale

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

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose	Observations
					bien toléré sans signes cliniques ni décès liés au traitement. Aucune différence notée au chapitre de la réponse au point d'injection entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu les microsphères contenant le médicament.
Lapins NZW	Dose unique	i.m.	7 M	Groupe témoin (diluant pour microsphères LAR) : 25 mg	Un animal sacrifié dans chaque groupe les 5 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> , 30 <sup>e</sup> , 45 <sup>e</sup> , 60 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> et 90 <sup>e</sup> jours. Aucune différence notée au chapitre de la réponse entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu les microsphères contenant le médicament.

## **17 MONOGRAPHIE À L'APPUI DE LA PRÉSENTE**

Monographie de **SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>** (acétate d'octréotide pour suspension injectable à 10 mg, 20 mg et 30 mg par fiole), n<sup>o</sup> de contrôle de la présentation 247160, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision : 19 avril 2021.

## **VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

### **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

#### **PrOCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE** Octréotide (sous forme d'acétate) pour suspension injectable

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE.

#### **À quoi l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE sert-il?**

Chez les adultes dont l'état répond adéquatement à l'administration d'acétate d'octréotide injectable, l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est utilisé dans les cas de :

- tumeurs carcinoïdes métastatiques. L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE permet de traiter la diarrhée grave et les bouffées vasomotrices associées aux tumeurs carcinoïdes métastatiques.
- tumeurs sécrétant le peptide vasoactif intestinal (VIPomes). L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE permet de traiter la diarrhée aqueuse et abondante causée par ces tumeurs.
- acromégalie. L'acromégalie est un état dans lequel une glande du cerveau produit une quantité excessive d'hormone de croissance. L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE s'emploie pour traiter les personnes atteintes d'acromégalie :
  - lorsque les autres types de traitement de l'acromégalie (chirurgie ou radiothérapie) ne sont pas appropriés ou n'ont pas fonctionné;
  - dans l'intervalle précédant la manifestation des pleins effets de la radiothérapie.

#### **Comment l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE agit-il?**

On croit que le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE entraîne :

- une réduction de la production excessive d'hormone de croissance par l'hypophyse (une glande de la taille d'un pois située à la base du cerveau). Une surabondance d'hormone de croissance entraîne une augmentation de la croissance des tumeurs.
- un ralentissement de la production excessive d'hormones spécifiques et d'autres substances apparentées fabriquées par l'estomac, les intestins ou le pancréas. Cette surproduction d'hormones peut causer des bouffées vasomotrices et de la diarrhée.
- une augmentation de l'absorption d'eau par l'organisme.

#### **Quels sont les ingrédients de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE?**

Ingrédient médicinal : octréotide, sous forme d'acétate d'octréotide

Ingrédients non médicinaux

Poudre (contenue dans la fiole) : poly (DL-lactide-co-glycolide) et mannitol

Diluant (contenu dans la seringue préremplie) : carboxyméthylcellulose sodique, eau stérile, mannitol et poloxamère 188

**L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est fourni dans une trousse contenant :

- Un flacon en verre de 8 mL
  - Poudre pour suspension : 10 mg, 20 mg ou 30 mg d'octréotide (sous forme d'acétate)
- 1 seringue préremplie en verre contenant 2 mL de diluant servant à mettre la poudre en suspension;
- 1 adaptateur de flacon servant à faire passer le diluant de la seringue préremplie au flacon de poudre, sans avoir à manipuler d'aiguille;
- 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19 de 1,5 po);
- Un dépliant de conditionnement renfermant le mode d'emploi détaillé.

**Vous ne devez pas utiliser l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE si :**

- Vous êtes allergique à l'octréotide ou à tout autre ingrédient contenu dans l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ou dans son conditionnement.

**Avant de prendre l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous faites de l'hypertension (pression artérielle élevée);
- vous avez des problèmes de taux de sucre sanguin trop élevé (*hyperglycémie*) ou trop bas (*hypoglycémie*). La prise d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE peut aussi causer le diabète. Votre médecin surveillera votre taux de sucre sanguin au début du traitement ainsi qu'en cas de modification de la posologie;
- vous avez ou avez déjà eu des calculs biliaires ou d'autres problèmes biliaires. L'utilisation prolongée d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE peut entraîner des calculs biliaires ou d'autres problèmes apparentés;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de pancréas;
- vous avez des problèmes de foie (p. ex. *cirrhose*);
- vous avez des problèmes de rein et devez subir des traitements de dialyse;
- vous avez des problèmes cardiaques. Des cas de fréquence et de rythme cardiaques anormaux ont été signalés chez des patients sous OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE. Si vous prenez des médicaments destinés à maîtriser tension artérielle, le médecin pourrait devoir en ajuster la posologie pendant que vous recevez l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE.

**Autres mises en garde à connaître**

Les phénomènes suivants peuvent se produire pendant la prise d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE :

- Croissance tumorale. Ce phénomène peut causer de graves complications (p. ex. des troubles visuels). Votre médecin surveillera votre état et pourrait vous administrer un autre traitement.
- Hypothyroïdie (diminution du taux d'hormones thyroïdiennes). Si vous recevez de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE pendant une période prolongée, votre médecin souhaitera peut-être vérifier votre fonction thyroïdienne périodiquement.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou pouvez le devenir, il y a des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre médecin.

- Si vous croyez être enceinte ou si vous le devenez pendant le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, informez-en votre médecin sur-le-champ.
- Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE. Demandez à votre médecin quelle méthode vous devriez utiliser.
- Si vous prenez l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE pour le traitement de l'acromégalie, vous pourriez être plus à risque de :
  - diabète gestationnel (diabète durant la grossesse)
  - hypertension
  - aggravation d'une maladie cardiaque
- On ignore si l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous recevez de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, abstenez-vous d'allaiter pendant votre traitement par ce médicament.

### **Alimentation**

La prise d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE peut altérer votre capacité à absorber la vitamine B<sub>12</sub> et les lipides alimentaires. Si vous recevez une alimentation parentérale (par voie intraveineuse), il se pourrait également que vos taux de zinc augmentent. Le médecin surveillera donc vos taux de lipides alimentaires, de vitamine B<sub>12</sub> et de zinc pendant votre traitement.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Les substances suivantes peuvent interagir avec l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE :**

- médicaments destinés à maîtriser la tension artérielle (p. ex. bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques)
- médicaments destinés à maîtriser la glycémie (p. ex. sulfonylurées, insuline et diazoxide)
- cimétidine

- cyclosporine
- bromocriptine
- agents antidiarrhéiques (agissent sur les liquides et les électrolytes)
- oxodotrétotide de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (LUTATHERA<sup>MD</sup>), un médicament radiopharmaceutique. Si vous êtes appelé à recevoir un traitement par LUTATHERA, votre médecin pourrait interrompre votre traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ou le remplacer par un autre traitement.

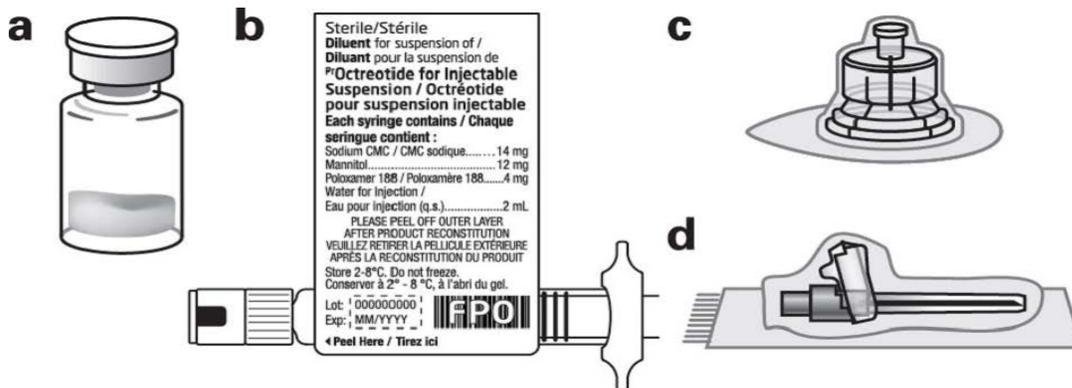
### Utilisation de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE

- L'injection d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE sera administrée par votre médecin ou votre infirmière.
- L'injection d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE se fait dans le muscle fessier; le médecin ou l'infirmière pratiqueront chaque injection en alternance, tantôt dans la fesse gauche, tantôt dans la fesse droite.
- Examiner le flacon avant l'utilisation. Ne pas l'utiliser s'il est endommagé, s'il contient des particules inhabituelles ou si la poudre qu'il renferme a changé de couleur.

### Administration

#### Préparation de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE :

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE est offert en trousse contenant :



- f. 1 flacon d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE contenant 10 mg, 20 mg ou 30 mg d'octréotide [sous forme d'acétate]
- g. 1 seringue préremplie contenant le diluant (montrant l'étiquette extérieure détachable)
- h. 1 adaptateur de flacon pour la reconstitution du produit
- i. 1 aiguille sécuritaire pour l'injection (calibre 19 de 1,5 po)
- j. Le dépliant de conditionnement avec les instructions pour l'administration

Les instructions ci-après doivent être suivies à la lettre afin d'assurer la reconstitution appropriée de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE avant son injection profonde dans le muscle fessier.

La reconstitution de l'OCTRÉOTIDE POUR SUSPENSION INJECTABLE comporte trois étapes critiques. **Le médicament pourrait ne pas être délivré de manière appropriée si ces étapes ne sont pas suivies.**

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

L'OCTRÉOTIDE POUR SUSPENSION INJECTABLE ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé.

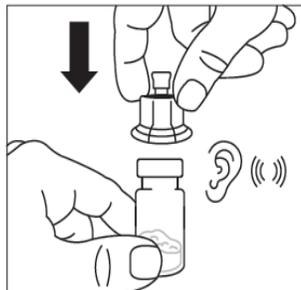
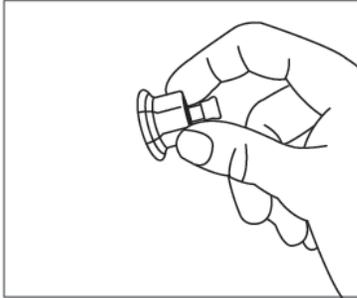
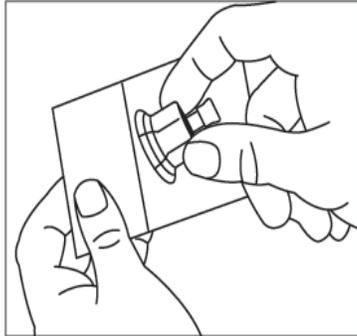
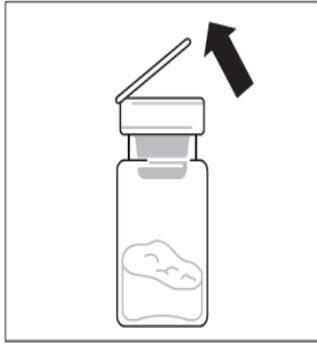


#### Étape 1

- Retirer la trousse d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE de son lieu d'entreposage réfrigéré.

**ATTENTION :** Il est essentiel d'attendre que la trousse ait atteint la température ambiante avant d'entamer le processus de reconstitution. Laisser reposer la trousse à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais sans dépasser 24 heures, avant la reconstitution.

**Remarque :** La trousse d'injection peut être remise au réfrigérateur, au besoin.



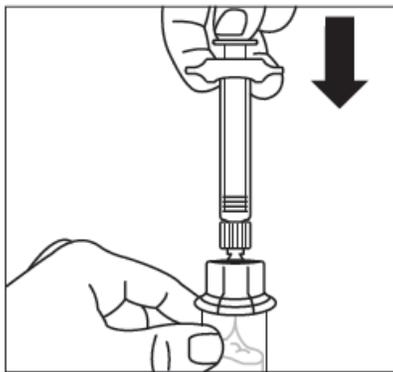
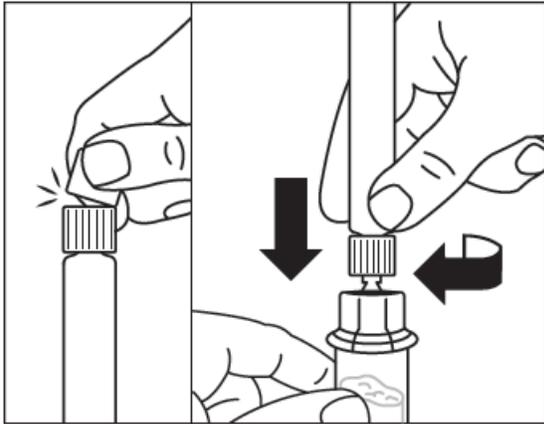
## Étape 2

- Enlever le capuchon de plastique du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.

- Enlever la pellicule recouvrant l'emballage de l'adaptateur de flacon, en saisissant la jupe et le capuchon blanc Luer (adaptateur de flacon) de part et d'autre. **NE PAS** toucher l'embout du dispositif d'accès.

- Placer le flacon sur une surface plane. Placer l'adaptateur de flacon sur le dessus du flacon, puis le pousser vers le bas afin de le fixer au flacon; un déclic se fera entendre s'il est bien en place.

- Nettoyer le bout de l'adaptateur de flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.



### Étape 3

- Retirer le capuchon souple (blanc) de la seringue préremplie et visser cette dernière sur l'adaptateur de flacon.

- Appuyer lentement sur le piston de la seringue et le pousser jusqu'au fond, afin de transférer tout le diluant dans le flacon.

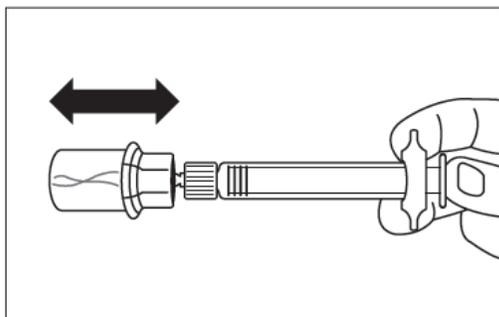


### Étape 4

**ATTENTION : Il est essentiel de laisser reposer le flacon durant 5 minutes** afin d'assurer que la poudre est complètement saturée de diluant.

**Remarque :** Il est normal que le piston remonte étant donné qu'il peut y avoir une légère surpression dans le flacon.

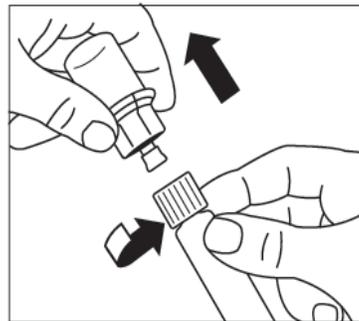
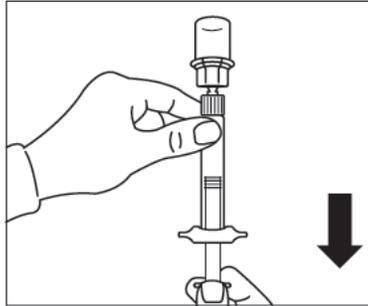
- **À ce stade-ci, préparer le patient à l'injection.**



### Étape 5

- Après la période de saturation, s'assurer que le piston est enfoncé au maximum dans la seringue.

**ATTENTION :** En gardant le piston enfoncé, agiter le flacon **modérément** à l'horizontale **durant au moins 30 secondes** jusqu'à suspension complète de la poudre (suspension laiteuse uniforme). **Agiter modérément durant 30 secondes de plus si la suspension n'est pas complète.**



### Étape 6

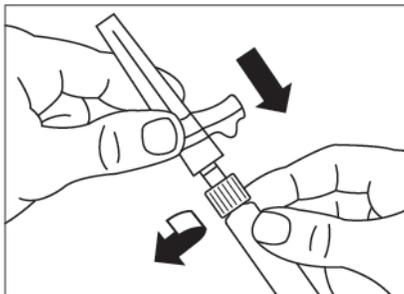
- Tourner le flacon et la seringue à l'envers, tirer lentement le piston et prélever tout le contenu du flacon dans la seringue.

- Dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon.



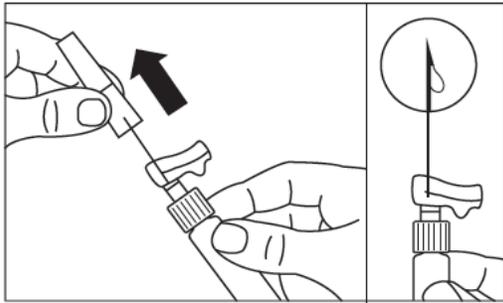
### Étape 7

- La seringue renferme maintenant la solution reconstituée d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE.
- Pour éviter toute confusion, détacher l'étiquette extérieure de la seringue. Celle-ci fournit uniquement des renseignements sur le diluant et ne correspond plus au contenu de la seringue.

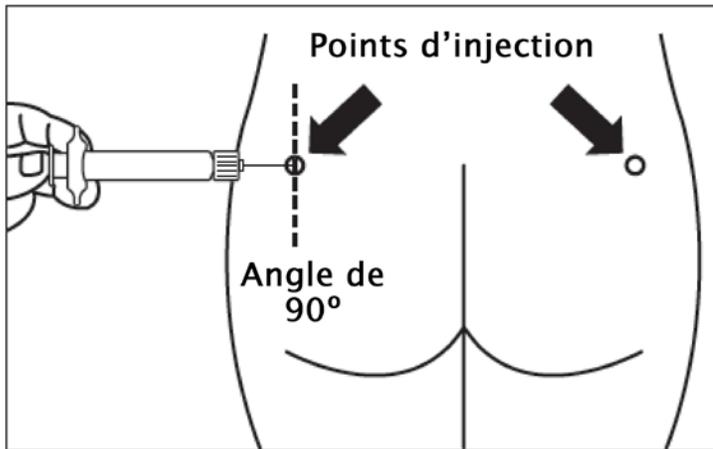


### Étape 8

- Préparer le point d'injection en le nettoyant avec une lingette imbibée d'alcool.
- Visser l'aiguille sécuritaire sur la seringue.
- **Agiter à nouveau** délicatement la seringue pour obtenir une suspension laiteuse uniforme.

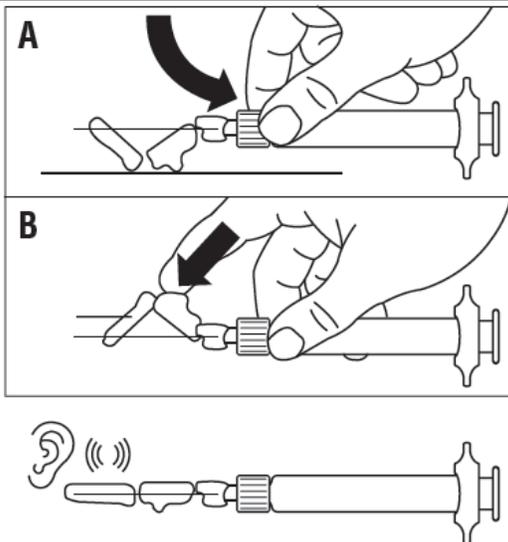


- Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille en le tirant bien droit.
- Tapoter délicatement la seringue pour éliminer les bulles d'air visibles et les chasser de la seringue.
- Passer **immédiatement à l'étape 9** pour injecter le médicament au patient, **sans quoi il pourrait se produire une sédimentation.**



#### Étape 9

- L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE ne doit être administré que par injection profonde dans le muscle fessier, **JAMAIS** par voie intraveineuse.
- Introduire l'aiguille au complet dans le muscle fessier gauche ou droit, à un angle de 90° par rapport à la peau.
- Tirer légèrement sur le piston pour s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin (si c'est le cas, repositionner l'aiguille).
- Enfoncer le piston en exerçant une **pression uniforme** jusqu'à ce que tout le contenu de la seringue ait été injecté.
- Retirer l'aiguille du point d'injection et activer le système sécuritaire de l'aiguille (voir l'étape 10).



#### Étape 10

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

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE doit toujours être administré par injection profonde dans les muscles fessiers et ne jamais être administré par voie intraveineuse. Si l'aiguille pénètre dans un vaisseau sanguin, changer de point d'injection. Changer de point

d'injection en alternant entre le muscle fessier gauche et le muscle fessier droit; ne jamais utiliser le même muscle fessier d'une fois à l'autre (toutes les 4 semaines).

### **Dose habituelle**

Dose : Un flacon toutes les 4 semaines.

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

### **SURDOSAGE**

Si vous ou une personne dont vous prenez soin pensez avoir reçu une dose trop élevée d'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

### **Dose oubliée**

Si vous n'avez pas reçu votre injection, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

### **Effets secondaires possibles de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de santé.

- changements comportementaux
  - anxiété, tristesse, humeur changeante, nervosité, insomnie
- douleur mammaire
- rhume
  - écoulement nasal ou enflure, mal de gorge, toux, congestion des sinus, douleurs corporelles, éternuement
- constipation
- crampes
- diarrhée
- changement de couleur des selles
- étourdissements
- évanouissement
- selles graisseuses
- sensation de plénitude gastrique
- fièvre
- flatulence
- symptômes pseudogrippaux
- perte de cheveux
- envie soudaine d'aller à la selle
- maux de tête
- bouffées vasomotrices

- transpiration accrue
- indigestion
- douleur articulaire, musculaire ou dorsale, ou douleur dans une jambe ou les deux
- perte d'appétit
- nausées
- saignements de nez
- douleur, enflure et/ou éruption au point d'injection
- éruption cutanée ou démangeaison de la peau
- malaise à l'estomac après les repas
- douleur gastrique
- fatigue
- enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles ou du visage
- vomissements
- faiblesse ou manque d'énergie

Le traitement par l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE peut causer une modification des résultats des épreuves fonctionnelles hépatique et thyroïdienne.

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENTS</b>			
Formation de calculs (pierres) dans la vésicule biliaire ( <i>cholélithiase</i> ), inflammation de la vésicule biliaire ( <i>cholécystite</i> ) et inflammation du canal biliaire ( <i>cholangite</i> ) (douleurs abdominales intenses dans le quadrant supérieur droit, susceptibles de durer plusieurs heures, en particulier après la consommation d'un repas riche en lipides, avec possibilité de nausées ou de vomissements et de fièvre).		√	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		√	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, lequel comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure durant la miction (le fait d'uriner), pollakiurie (mictions fréquentes),		√	

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
hématurie (sang dans les urines), douleur pelvienne, urines dégageant une forte odeur, urines troubles			
Battements cardiaques lents ( <i>bradycardie</i> )		√	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas causant de violents maux d'estomac)			√
Taux de sucre bas ( <i>hypoglycémie</i> ) : faim, étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, fatigue		√	
Diabète, aggravation du diabète ou hyperglycémie : soif inhabituelle, pollakiurie, fatigue, vue brouillée		√	
Ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde ( <i>hypothyroïdie</i> ) occasionnant des modifications de la fréquence cardiaque, de l'appétit ou du poids; fatigue, sensation de froid ou enflure au niveau du cou		√	
Inflammation du foie ( <i>hépatite</i> ), pouvant se manifester par des symptômes tels que : jaunissement de la peau et des yeux (ictère [jaunisse]), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation de malaise générale, démangeaisons, urines pâles		√	
Battements cardiaques rapides ( <i>tachycardie</i> )		√	
<b>RARES</b>			
Réactions allergiques cutanées : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang ( <i>thrombocytopénie</i> ) : augmentation des saignements ou des contusions, fatigue, faiblesse		√	
Réaction allergique ( <i>anaphylaxie</i> ) (difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, picotements et, dans certains cas,			√

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
chute de la tension artérielle pouvant causer des étourdissements ou une perte de connaissance)			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

### **Conservation**

L'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE (poudre et diluant) doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Garder le flacon dans sa boîte pour le protéger de la lumière. Le flacon nécessaire à l'injection du jour peut être conservé à la température ambiante, mais doit être gardé à l'abri de la lumière. Toutefois, la suspension ne doit être préparée qu'immédiatement avant d'être administrée. Une fois le produit retiré du réfrigérateur, le flacon prend habituellement 30 à 60 minutes pour atteindre la température ambiante.

Ne pas utiliser l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE après la date de péremption.

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

**Pour de plus amples renseignements au sujet de l'OCTRÉOTIDE pour SUSPENSION INJECTABLE :**

- Communiquez avec votre professionnel de santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada  
M1B 2K9

Dernière révision : 30 août 2021