

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAcétate d'octréotide injectable

Acétate d'octréotide injectable
50 mcg/mL, 100 mcg/mL, 500 mcg/mL
Solution pour injection sous-cutanée ou perfusion intraveineuse

Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine (H01CB02)

Partenaires Médicaux Génériques
Inc.
1500, chemin Don Mills, Suite 406,
Toronto, Ontario
M3B 3K4

Date d'approbation initiale :
Le 16 décembre 2020

Date de révision :
Le 15 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253796

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et adaptations posologique, Tumeurs carcinoïdes	11/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fertilité	11/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque tératogène	11/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	11/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
---------------------------------	----------

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et adaptation posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	22
8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.4 Interactions médicament-médicament.....	24
9.5 Interactions médicament-aliment.....	25

9.6 Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamique.....	26
10.3 Pharmacocinétique	26
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	27
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14 ESSAIS CLINIQUES	29
15 MICROBIOLOGIE.....	29
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Solution d'acétate d'octréotide injectable pour injection ou perfusion

Généralités

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

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

L'acétate d'octréotide injectable est de plus indiqué pour prévenir les complications chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique à haut risque.

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

Tumeurs carcinoïdes

L'acétate d'octréotide injectable est indiqué dans le traitement symptomatique des tumeurs carcinoïdes métastatiques. Il supprime ou inhibe la diarrhée grave et les bouffées vasomotrices associées à ces tumeurs.

Tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes)

L'acétate d'octréotide injectable est indiqué dans le traitement de la diarrhée aqueuse et abondante qui accompagne les tumeurs sécrétant des peptides vasoactifs intestinaux (VIP). Des améliorations notables ont été observées dans l'état général des patients qui étaient jusque-là réfractaires aux traitements. En outre, le traitement par l'acétate d'octréotide produit une amélioration des anomalies des électrolytes (p. ex., l'hypokaliémie), ce qui permet souvent de diminuer l'administration de suppléments hydroélectrolytiques.

Acromégalie

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

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

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

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

Prévention des complications des chirurgies pancréatiques

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

Hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes

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

1.1 Enfants

Enfants (entre la naissance et 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

L'information spécifique aux personnes âgées n'est pas disponible pour ce médicament.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'acétate d'octréotide injectable (acétate d'octréotide) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'octréotide ou à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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 détecter 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 Posologie recommandée et adaptation posologique

Solution pour injection d'acétate d'octréotide injectable – Ampoules s.c.

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

- **Tumeurs carcinoïdes**

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

de doses supérieures à 750 mcg par jour demeurent restreintes.

- **VIPomes**

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

- **Acromégalie**

La posologie quotidienne recommandée au début du traitement est de 100 à 300 mcg, 2 ou 3 fois par jour. La posologie peut être modifiée selon l'évaluation mensuelle des taux de GH et d'IGF-1 (somatomédine C) et des symptômes, et selon la tolérabilité. Chez la plupart des patients, la dose optimale quotidienne est de 200 à 300 mcg par jour. On ne doit pas administrer une dose supérieure à 1500 mcg.

Si les taux de GH et d'IGF-1 ne diminuent pas de façon suffisante et si on n'observe aucune amélioration des symptômes au cours des 3 mois qui suivent le début du traitement par l'acétate d'octréotide injectable, on doit cesser la prise de ce médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

- **Prévention des complications des chirurgies pancréatiques**

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

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

La dose recommandée d'acétate d'octréotide injectable est de 25 mcg/h, en perfusion i.v. continue pendant 48 heures. Si le risque de récives hémorragiques est élevé, la perfusion doit être maintenue pendant au plus 5 jours.

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

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

4.3 Reconstitution

Produits destinés à l'usage parentéral :

Solution pour perfusion i.v. continue : Le contenu de l'ampoule doit être dilué dans une solution physiologique salée immédiatement avant l'emploi. Le volume de dilution dépend du mode de perfusion utilisé et doit être adapté de façon à assurer une perfusion continue d'acétate d'octréotide injectable à une vitesse de 25 mcg/h. Le tableau ci-dessous fournit des exemples de volumes de dilution pouvant être employés :

Acétate d'octréotide injectable			Volume de la solution physiologique saline	Volume approximatif disponible mL	Concentration nominale mcg/mL	Vitesse de perfusion mL/h (mcg/h)
Concentration mcg/mL	Formule mL	Volume mL				
500	1	1	49	50	10	2,5 (25)
500	1	1	79	80	6,25	4 (25)
100	1	1	15	16	6,25	4 (25)

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

L'acétate d'octréotide injectable dilué dans une solution physiologique salée demeure stable pendant 24 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante. On doit jeter toute portion inutilisée.

L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans des solutions de nutrition parentérale totale. Il n'est généralement pas recommandé de mélanger l'octréotide à d'autres médicaments dans le même sac ou la même tubulure de perfusion. Des incompatibilités physiques ont été observées (p. ex., avec le pantoprazole).

4.5 Dose oubliée

Solution d'acétate d'octréotide injectable pour injection ou perfusion

Si une injection est oubliée, il ne faut pas doubler la dose à la prochaine injection.

5 SURDOSAGE

Solution d'acétate d'octréotide pour injection ou perfusion – Ampoules s.c.

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

pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte pondérale, hépatomégalie et acidose lactique. Des blocs auriculo-ventriculaires (y compris un bloc auriculo-ventriculaire complet) ont été signalés chez des patients recevant des doses plus élevées de perfusion continue (100 mcg/h) et/ou d'un bolus d'acétate d'octréotide par voie intraveineuse (bolus de 50 mcg suivi d'une perfusion continue de 50 mcg/h).

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

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

Le traitement du surdosage est symptomatique.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse, veuillez consulter votre centre antipoison régional.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Injections sous-cutanée et perfusion intraveineuse	Ampoule à dose unique (1 mL)	
	Solution : 50 mcg/mL, 100 mcg/mL et 500 mcg/mL d'octréotide (peptide libre) (sous forme d'acétate d'octréotide)	Acide lactique : 3 600 mcg/mL Mannitol : 45,000 mcg/mL Eau pour injection : q.s. 1,0 mL
<i>Du carbonate de sodium est ajouté pour tamponner la solution à un pH de 3,2 – 4,2</i>		

Acétate d'octréotide injectable

L'acétate d'octréotide injectable (acétate d'octréotide) se présente en ampoules de 1 mL contenant chacune 50, 100 ou 500 mcg d'octréotide sous forme d'acétate.

L'acétate d'octréotide injectable est offert en boîtes de 5 ampoules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Étant donné que les tumeurs hypophysaires sécrétant de l'hormone de croissance peuvent parfois augmenter de volume et entraîner ainsi des complications graves (p. ex., anomalies du champ visuel), il importe que le patient traité par l'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée (s.c.) 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 sous-cutanées et intramusculaires stériles doivent être données aux patients et aux personnes qui pourraient avoir à administrer de l'acétate d'octréotide injectable (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

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 injectable ne possède pas de potentiel mutagène.

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'adapter la dose de médicaments tels que les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux

calciques ou les agents destinés à rétablir l'équilibre hydroélectrolytique. D'autres modifications électrocardiographiques ont été observées, dont : prolongation de l'intervalle QT, déviations axiales, repolarisation précoce, tracé infravolté, transition R/S, progression rapide de l'onde R et modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Comme bon nombre de ces patients souffraient de cardiopathie sous-jacente, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité entre les effets mentionnés ci-dessus et la prise d'octréotide sous forme d'acétate. Chez un patient acromégale souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, l'instauration du traitement par l'acétate d'octréotide injectable a aggravé davantage l'ICC. L'état du patient s'est amélioré à l'arrêt du traitement, et la reprise de ce dernier a permis de confirmer que l'effet était d'origine médicamenteuse (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Endocrinien et métabolisme

- **Métabolisme du glucose**

Le traitement par l'acétate d'octréotide peut parfois être associé à la survenue d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie légère et transitoire, mais peut également avoir pour conséquence un diabète manifeste dû à des modifications dans l'équilibre entre les hormones de régulation à action contraire, telles que l'insuline, le glucagon et l'hormone de croissance. Au moment d'instaurer le traitement par l'acétate d'octréotide injectable et chaque fois que l'on modifie la posologie, les patients doivent être étroitement surveillés, afin de permettre de déceler tout symptôme d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. Chez les patients atteints de diabète sucré de type I, les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise d'acétate d'octréotide. Chez les non-diabétiques et les patients souffrant de diabète de type II dont les réserves d'insuline sont partiellement intactes, l'administration d'acétate d'octréotide 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 sur la tolérance au glucose du patient. Il est recommandé de surveiller étroitement le glucose sérique des patients acromégales au moment de l'instauration du traitement au moyen d'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée 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 de 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'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée.

- **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 T₄, 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. Par conséquent, des épreuves, en début de traitement, et de façon périodique par la suite, de la fonction thyroïdienne (thyrotropine (TSH) et thyroxine [T₄] totale et libre) doivent être effectuées et évaluées pendant un traitement à long terme par l'acétate d'octréotide.

Gastro-intestinal

- **Alimentation**

Il a été démontré que le traitement au moyen de l'acétate d'octréotide injectable peut altérer l'absorption des graisses alimentaires chez certains patients. Il est donc 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 B₁₂ et des résultats anormaux à l'épreuve de Schilling.

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

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 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. De plus, on a signalé dans des rapports de pharmacovigilance des cas de cholélithiase (calculs biliaires) se traduisant par des complications y compris une cholécystite, une cholangite, une pancréatite et exigeant une cholécystectomie chez des patients recevant de l'acétate d'octréotide.

Les patients soumis à un traitement prolongé par l'acétate d'octréotide 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 déceler la présence de calculs biliaires (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)). Si on soupçonne des complications de la cholélithiase, cesser l'emploi d'acétate d'octréotide injectable et administrer le 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 adapter 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) dans les urines, sérotonine plasmatique, substance P plasmatique
VIPome :	VIP (peptides vasoactifs intestinaux plasmatiques)
Acromégalie :	Hormone de croissance – IGF-1 (somatomédine C)

On peut établir la réponse au traitement par l'octréotide en déterminant le taux d'hormone de croissance à intervalles de 1 à 4 heures au cours des 8 à 12 heures suivant l'injection sous-cutanée d'acétate d'octréotide 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 toute adaptation de la posologie.

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 injectable. Une échographie de la vésicule biliaire devrait être réalisée de façon périodique (tous les 6 mois environ) par la suite, pendant toute la durée du traitement par l'acétate d'octréotide injectable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Effets touchant la vésicule biliaire](#)). 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 injectable en fonction des risques associés à la présence de calculs. Lorsque les calculs sont asymptomatiques, le traitement par l'acétate d'octréotide injectable 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 T₄ totale ou libre, ou des deux, à l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (voir [Endocrinien et métabolisme, Fonction thyroïdienne](#)).

Rénal

- **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 une adaptation de la posologie d'entretien.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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.

Selon les études réalisées chez l'animal (rats et lapins), le traitement par l'acétate d'octréotide injectable à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets défavorables sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

Des études réalisées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe direct de propriétés tératogènes à la suite d'un traitement par l'acétate d'octréotide (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été réalisée 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 réalisées 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 injectable par voie sous-cutanée 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 de 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

Dans les études cliniques sur l'acétate d'octréotide s.c., le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour qu'il soit possible de déterminer si cette population de patients présente une réponse différente de celle des sujets plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas non plus permis de dégager de différences quant à la réponse au traitement entre les patients âgés et les sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans la sélection de la dose pour un patient âgé, c'est-à-dire commencer habituellement par une dose faible, pour tenir

compte de la fréquence plus élevée de diminution du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies ou de traitement médicamenteux concomitants dans cette population.

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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée en ampoules dans les tumeurs endocrines GEP et l'acromégalie :

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

Profil des effets indésirables selon les différents systèmes	Patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n=196) %	Patients acromégales (n=114) %
Appareil digestif		
Diarrhée	6,6	57,9
Gêne abdominale	4,1	43,9
Selles molles	3,1	36,0
Nausée	8,7	29,8
Flatulence	0,5	13,2
Constipation	1,0	8,8
Ballonnement abdominal	-	7,9
Selles anormales	0,5	6,1
Lithiase biliaire	<1,0	4,4
Gaz rectaux	-	4,4
Vomissements	2,6	4,4
Selles grasses	3,6	-
Saignements gastro-intestinaux	0,5	-

Profil des effets indésirables selon les différents systèmes	Patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n=196) %	Patients acromégales (n=114) %
Troubles rectaux	0,5	-
Hémorroïdes	-	1,8
Cholécystite	-	1,8
Eructation	-	1,8
Tissu cutané		
Douleur au point d'injection	8,2	9,6
Acné	-	4,4
Ecchymoses	0,5	4,4
Démangeaisons	-	4,4
Alopécie/calvitie/chutes des cheveux	1,0	3,5
Appareil locomoteur		
Courbatures / mal de dos	0,5	4,4
Douleurs articulaires	-	4,4
Arthrite	-	2,6
Lourdeur ou fatigue dans les bras ou les jambes	-	2,6
Courbatures / douleurs dans les jambes	-	2,6
Arthrose	-	1,8
Troubles des disques intervertébraux	-	1,8
Contractions musculaires	-	1,8
Appareil respiratoire		
Mal de gorge	0,5	2,6
Symptômes de la grippe	-	6,1
Symptômes du rhume	-	6,1
Sinusite	-	3,5
Congestion nasale	-	1,8
Système cardiovasculaire		
Crampes dans les jambes	-	3,5
Dyspnée	-	1,8
Épistaxis	-	1,8
Douleur thoracique	0,5	-
Œdème	1,0	2,6
Accès ischémiques	0,5	-
Hypertension	0,5	-
Thrombophlébite	0,5	-
Crampes	-	2,6
Système nerveux autonome		
Troubles visuels	0,5	2,6
Sécheresse de la bouche/langue pâteuse/xérostomie	0,5	1,8
Bouffées vasomotrices	0,5	1,8
Engourdissements	-	1,8

Profil des effets indésirables selon les différents systèmes	Patients porteurs de tumeurs endocrines GEP (n=196) %	Patients acromégales (n=114) %
Bouffées de chaleur	-	1,8
Système nerveux central		
Céphalées	1,5	18,4
Étourdissements	1,5	14,9
Fatigue	1,0	9,6
Anxiété/nervosité	0,5	2,6
Asthénie	0,5	-
Paralysie de Bell	0,5	-
Convulsions	0,5	-
Dépression	0,5	2,6
Somnolence/insomnie	0,5	1,8
Faiblesse	1,0	-
Humeur changeante	-	2,6
Perte d'appétit	-	1,8
Irritabilité	-	1,8
Acouphène	-	1,8
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	-	6,1
Pollakiurie	-	3,5
Infection vaginale	-	2,6
Démangeaisons vaginales	-	1,8
Masse dans un sein	-	1,8
Dysurie	-	1,8
Douleurs rénales	-	1,8
Polyurie	-	1,8
Prostatite	-	1,8
Tumeur au sein	-	1,8
Hématologie		
Hématome au point d'injection	-	9,6
Système endocrinien		
Hypoadrénalinémie	-	2,6
Hypothyroïdie	-	1,8
Hypogonadisme	-	1,8
Hypoglycémie	-	1,8
Divers		
Douleur aux pieds	-	1,8
Fièvre	-	1,8
Otite	-	1,8
Gain de poids	-	1,8

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

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

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

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

Effet indésirable spécifique selon le système	Placebo B301 (n=55) %	Acétate d'octréotide B301 (n=60) %	Acétate d'octréotide B301, B302 & B303 (n=114) %
Tissu cutané			
Douleur au point d'injection	2 (3,6)	5 (8,3)	11 (9,6)
Acné	--	2 (3,3)	5 (4,4)
Ecchymoses	1 (1,1)	2 (3,3)	5 (4,4)
Démangeaisons	--	--	5 (4,4)
Alopécie/calvitie/chute des cheveux	--	--	4 (3,5)
Appareil locomoteur			
Courbatures / mal de dos	--	--	5 (4,4)
Douleurs articulaires	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (4,4)
Appareil respiratoire			
Symptômes de la grippe	--	2 (3,3)	7 (6,1)
Symptômes du rhume	--	2 (3,3)	7 (6,1)
Sinusite	--	--	4 (3,5)

Effet indésirable spécifique selon le système	Placebo B301 (n=55) %	Acétate d'octréotide B301 (n=60) %	Acétate d'octréotide B301, B302 & B303 (n=114) %
Système cardiovasculaire Crampes dans les jambes	--	--	4 (3,5)
Hématologie Hématome au point d'injection	6 (10,9)	1 (1,7)	11 (9,6)
Appareil digestif Diarrhée	6 (10,9)	32 (53,3)	66 (57,9)
Gêne abdominale	7 (12,7)	14 (23,3)	50 (43,9)
Selles molles	8 (14,5)	16 (26,7)	41 (36,0)
Nausée	6 (10,9)	17 (28,3)	34 (29,8)
Flatulence	2 (3,6)	6 (10,0)	15 (13,2)
Constipation	--	1 (1,7)	10 (8,8)
Ballonnement abdominal	--	2 (3,3)	9 (7,9)
Selles anormales	--	3 (5,0)	7 (6,1)
Lithiase biliaire	--	--	5 (4,4)
Gaz intestinaux	--	--	5 (4,4)
Vomissements	1 (1,8)	3 (5,0)	5 (4,4)
Appareil génito-urinaire Infection urinaire	--	3 (5,0)	7 (6,1)
Pollakiurie	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (3,5)
Système nerveux central Céphalées	6 (10,9)	8 (13,3)	21 (18,4)
Étourdissements	6 (10,9)	5 (8,3)	17 (14,9)
Fatigue	2 (3,6)	3 (5,0)	11 (9,6)

Les effets secondaires gastro-intestinaux comprennent l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs et les crampes abdominales, les ballonnements abdominaux, la flatulence, les selles molles, la diarrhée et la stéatorrhée. Bien que le dosage des lipides dans les matières fécales ait indiqué une augmentation de ces derniers, il n'existe pas de preuve jusqu'à maintenant qu'un traitement prolongé au moyen d'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée puisse entraîner une carence nutritive imputable à la malabsorption. Dans de rares cas, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent évoquer une obstruction intestinale aiguë accompagnée de distension abdominale progressive, de douleurs épigastriques intenses, de sensibilité et de défense musculaire au niveau de l'abdomen. Il est possible de diminuer l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux en évitant de manger au moment de l'administration de l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée, c'est-à-dire en effectuant les injections entre les repas ou au coucher.

Solution d'acétate d'octréotide pour injection ou perfusion dans la prévention des complications des chirurgies pancréatiques

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

Solution d'acétate d'octréotide pour injection ou perfusion dans les hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes

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

Descriptions de certains effets indésirables

Systèmes hépatique et biliaire

Il a été démontré que l'acétate d'octréotide et d'autres analogues de la somatostatine inhibent la contractilité de la vésicule biliaire et diminuent la sécrétion de bile, ce qui entraîne des anomalies de la vésicule biliaire ou la constitution de boue biliaire. L'emploi prolongé d'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée peut mener à 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 injectable, présentent une lithiase biliaire.

Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique associés à l'administration d'acétate d'octréotide injectable par voie sous-cutanée 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 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 par voie sous-cutanée 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'hyperglycémie 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 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 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 dont la fréquence cardiaque est relativement lente avant le traitement ou dont le système cardiovasculaire est déjà affaibli, par exemple chez les patients cirrhotiques présentant des varices gastro-œsophagiennes hémorragiques. On a également observé des cas de tachycardie (fréquence : peu courants).

Autres

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 au cours des 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 et fréquence cardiaque : Tachycardie

Système hépatique et biliaire : hépatite, stéatose

Métabolisme et nutrition : gain pondéral, hypoglycémie

Appareil locomoteur : arthrose, chirurgie, fracture, ostéonécrose

Plaquettes, saignements et coagulation : Épistaxis

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

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

8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles cardiaques	Arythmie
----------------------------	----------

Troubles hématologiques et lymphatiques	Thrombocytopénie*
Troubles gastro-intestinaux	Iléus, occlusion intestinale
Troubles hépatobiliaires	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique, cholélithiase, cholécystite, cholangite, et pancréatite, qui ont parfois exigé une cholécystectomie
Hypersensibilité	Anaphylaxie, réactions allergiques ou réactions d'hypersensibilité
Modifications des résultats des épreuves de laboratoire	Élévation des taux de phosphatases alcalines, élévation des taux de gamma-glutamyltransférases
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire

* La plupart des cas de thrombocytopénie sont survenus chez des patients atteints de cirrhose du foie qui recevaient de l'acétate d'octréotide injectable (par perfusion intraveineuse). 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 de l'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée ont déjà été traités, ou sont traités, par plusieurs autres médicaments visant à maîtriser leurs symptômes ou à freiner l'évolution de la maladie, en général sans qu'une interaction médicamenteuse grave ne survienne. On compte parmi ces médicaments des agents chimiothérapeutiques, des antagonistes des récepteurs H₂, des antispasmodiques gastro-intestinaux, des médicaments 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 hypoglycémisants, l'insuline ou le diazoxide, soit aux bêtabloquants, aux bloqueurs des canaux calciques ou aux médicaments servant à rétablir l'équilibre hydroélectrolytique, les patients doivent être étroitement surveillés. Il faut modifier les autres traitements en fonction de la disparition des symptômes. Des données récentes permettent de croire que les déséquilibres hydroélectrolytiques ou les modifications de la glycémie sont secondaires à la correction d'anomalies préexistantes et ne découlent pas de l'action métabolique directe de l'acétate d'octréotide. 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 cimetidine.

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

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

Emploi concomitant 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 nuire à l'efficacité des analogues radioactifs de la somatostatine.

L'administration d'acétate d'octréotide injectable doit être interrompue pendant au moins 4 semaines avant l'administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotrétotide (LUTATHERA^{MC}), un produit radiopharmaceutique se liant aux récepteurs de la somatostatine. Si nécessaire, les patients peuvent être traités par des analogues de la somatostatine à courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration du lutétium (^{177}Lu) oxodotrétotide.

Après l'administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotrétotide, le traitement par l'acétate d'octréotide injectable peut être repris dans les 4 à 24 heures et doit être interrompu à nouveau 4 semaines avant la prochaine administration de lutétium (^{177}Lu) oxodotrétotide.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10.2 Pharmacodynamique

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

Solution d'acétate d'octréotide pour injection ou perfusion

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Solution d'acétate d'octréotide pour injection ou perfusion

Pour une conservation prolongée, les ampoules d'acétate d'octréotide injectable doivent être gardées à une température se situant entre 2 °C à 8°C.

Dans le cas d'une utilisation quotidienne, les ampoules peuvent être conservés à la température ambiante pendant une période allant jusqu'à 2 semaines; ils doivent cependant demeurer à l'abri de la lumière. Ouvrir les ampoules juste avant l'administration et jeter toute quantité de médicament non utilisée.

Conserver les ampoules dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

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 pharmaceutique

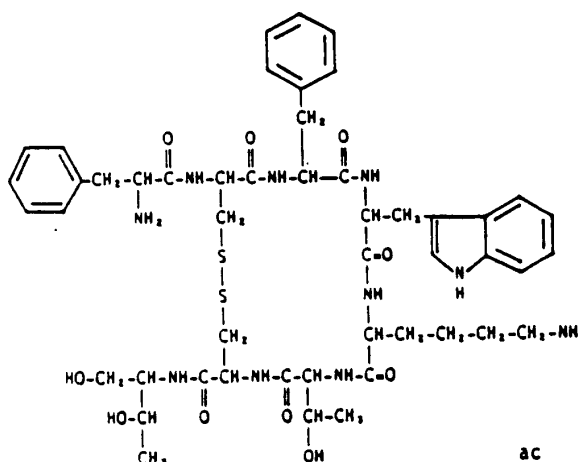
Nom propre : acétate d'octréotide

Nom chimique : D-phénylalanyl-L-hémicystyl-L-phénylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-thréonyl-L-hémiscystyl-L-thréoninol, disulfure (2→7) cyclique, acétate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \times (CH_3COOH)_x$
(H_2O)_y

1019,3 g/mol x 60,05 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate d'octréotide est un octapeptide ponté analogue de la somatostatine. C'est un lyophilisat amorphe, blanc ou blanc cassé, très hygroscopique qui fond avec décomposition.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

En raison de l'expérience du marché, les données tirées d'une étude clinique sur l'acétate d'octréotide injectable ne sont pas fournies.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des rats et des souris 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	DL ₅₀ , mg/kg
Souris	72 (64 - 82)
Rat	18 (15 - 21)

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

Toxicité subchronique et chronique

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/d)	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 alcaline sériques (PAS).</p> <p><u>Dose moyenne</u> : ↓ de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, légère ↑ du volume urinaire et des taux de PAS, ↓ de l'albumine sérique</p> <p><u>Dose élevée</u> : ↓ modérée de la croissance pondérale et de la prise alimentaire, ↓ de l'albumine sérique accompagnée d'une légère ↑ de la globuline α₂, légère ↓ du glucose sérique, légère ↑ des taux de TGOS et des phosphatases alcalines, petits testicules mous unilatéraux chez 2 rats, spermiogenèse inhibée accompagnée d'atrophie de l'épithélium germinatif des tubes séminifères chez 3 rats.</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>

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/d)	Observations
Chiens	26 sem. + 4 sem. De récupéra- -tion	i.v.	0,01, 0,05, 0,5	<p><u>Dose faible</u> : Diarrhées & vomissements sporadiques. Nécroses unicellulaires dispersées d'éosinophiles hypophysaires chez 1F.</p> <p><u>Dose moyenne</u> : Diarrhées fréquentes, vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Vomissements sporadiques. Mêmes observations sur les cellules hypophysaires chez 1M et 1F que celles qui sont mentionnées ci-dessus.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Des recherches additionnelles ont été effectuées chez les chiens traités par l'acétate d'octréotide et qui se sont rétablis. Ces études, portant sur la cellule hypophysaire altérée, ont montré une 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 & F). Quatre M sont morts en raison de la formation d'importantes masses tissulaires aux points d'injection. Les renseignements dont nous disposons à l'heure actuelle indiquent que les observations faites chez le chien sont propres à l'espèce et qu'elles n'ont aucune signification en ce qui concerne l'utilisation d'acétate d'octréotide chez l'être humain.</p> <p><u>Tous les groupes</u> : Perte de poids et ↓ de la prise de poids. Irritation au point d'injection (alopécie, formation d'une croûte et épaissement ou œdème de la peau). ↓ des taux de créatinine-kinase et d'aspartate aminotransférase. ↑ des phosphatases alcalines (F seulement) et du glucose; ↓ des taux de sodium; baisse des protéines totales, de l'albumine et de l'α-globuline; réduction de la bilirubine et du calcium chez les F seulement</p> <p><u>Examen des urines</u> : ↓ de la densité et de l'osmolarité; ↑ du volume et du pH des urines chez les F seulement.</p>

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/d)	Observations
				<p><u>Examen microscopique</u> : ↑ de l'incidence d'inflammation et d'hémorragie de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Absès. 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 & F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F; 52^e 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 & F; ↓ légère mais persistante des protéines totales (F); incidence élevée de diarrhée chez 1F (aucune relation avec le traitement n'a pu être clairement établie); ↓ du poids du pancréas chez les M (le lien avec le traitement n'est pas clair).</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>

Espèces	Durée	Voie	Dose (mg/kg/d)	Observations
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>Faible dose</u> : ↓ de poids à partir de la 7^e semaine chez les M seulement. Examen microscopique : Sarcomes du derme et du tissu sous-cutané; moins graves que dans le groupe 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 épaissement ou œdème de la peau). Examen microscopique : ↑ de l'incidence d'inflammation, de fibrose, de nécrose et d'hémorragie associée à des masses sous-cutanées.</p>

Autres études de toxicité

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

Études de cancérogénicité

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/d)	Observations
Rats (KFM- han Wistar)	116 semaines	s.c.	60M 60F	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. À l'exception d'une ↑ de l'incidence de nodules au point d'injection (surtout chez les M recevant une dose élevée) et de nodules ou de masses sur l'appareil génital (F recevant une dose élevée), l'observation macroscopique des lésions n'a fait état d'aucune différence entre les groupes traités et le groupe témoin.</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. L'incidence de ces manifestations était plus élevée dans les groupes recevant des doses moyenne et élevée. ↑ liée à la dose de l'incidence de coupes ovariennes sans corps jaune. Dans l'utérus : ↑ liée à la dose de la</p>

Espèce	Durée	Voie	N/dose	Dose (mg/kg/d)	Observations
					dilatation glandulaire et ↑ de l'incidence de la dilatation luminale (surtout dans le groupe recevant une dose élevée) par comparaison au groupe témoin. On a signalé de l'endométrite dans tous les groupes (surtout chez les animaux recevant une dose élevée), sauf dans le groupe témoin.
Souris (KFM-han NMRI)	85/86 sem. (F) 98/99 sem. (M)	s.c.	60M 60F	Placebo, NaCl à 0,9 %, 0,1, 0,4, 1,2, 2,0	<u>0,4, 1,2 et 2 mg/kg/j</u> : ↑ de l'incidence d'hyperplasie de la muqueuse duodénale chez les F. Cette lésion était fréquemment associée à une inflammation et à une dilatation duodénale. <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.

Toxicité pour la reproduction et le 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^e au 15^e jour ou du 6^e au 18^e 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'examens. Chez les rates et les lapines, la dose de 0,1 mg/kg/jour a été bien tolérée, mais les doses moyennes et élevées ont entraîné une légère baisse de la croissance pondérale en fonction de la dose. Aucun effet néfaste sur la reproduction ni sur le poids des 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^e jour après l'accouplement jusqu'à l'autopsie pratiquée le 21^e jour du postpartum, a montré que l'acétate d'octréotide était bien toléré par les femelles de la génération F₀ dans tous les groupes de traitement, bien que le gain de poids corporel ait été légèrement inférieur au cours de la période gravide chez les animaux recevant des doses plus élevées. La réduction de la croissance observée chez les 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 F₀ dans le groupe recevant les doses les plus faibles et les doses moyennes. Dans le groupe traité par des doses élevées, le gain pondéral était légèrement plus faible au cours des 2 semaines précédant l'accouplement et une perte de poils au point d'injection a été observée. La reproduction a été normale à toutes les doses. Le développement prénatal et postnatal des descendants F₁ n'a pas été altéré, à l'exception d'un certain retard de croissance. Les fonctions de reproduction des animaux F₁ ainsi que le développement des descendants F₂ ont également été normaux.

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

MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

SANDOSTATIN et SANDOSTATIN LAR 50 mcg/mL, 100 mcg/mL, 200 mcg/mL, Numéro de contrôle de la présentation : 247160, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (19 avril 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAcétate d'octréotide injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre de l'**Pracétate d'octréotide injectable** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'**Pracétate d'octréotide injectable**.

Pour quoi l'acétate d'octréotide injectable est-il utilisé?

L'acétate d'octréotide injectable (acétate d'octréotide) est utilisé chez les adultes :

- pour maîtriser les symptômes chez les patients atteints :
 - de tumeurs carcinoïdes métastatiques. L'acétate d'octréotide injectable prévient la diarrhée grave et les rougeurs du visage associées à ces tumeurs;
 - de tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (VIPomes). L'acétate d'octréotide injectable traite la diarrhée aqueuse (très liquide) et abondante causée par ces tumeurs;
 - d'acromégalie. L'acromégalie est une maladie entraînant une surproduction d'hormones de croissance par une glande située dans le cerveau;
- pour prévenir les problèmes chez les patients ayant subi une chirurgie pancréatique;
- pour le traitement d'urgence des hémorragies dans l'œsophage et dans l'estomac chez les patients qui souffrent d'une maladie du foie. L'acétate d'octréotide injectable, utilisé conjointement avec d'autres interventions, procure une meilleure maîtrise de ces hémorragies et de la récurrence précoce de ces hémorragies.

Comment l'acétate d'octréotide injectable (acétate d'octréotide) agit-il?

L'acétate d'octréotide injectable atténuerait les symptômes en :

- diminuant la surproduction des hormones de croissance fabriquées par l'hypophyse (une glande de la taille d'un pois située à la base du cerveau). Une trop grande quantité d'hormones de croissance mène à une augmentation de la croissance des tumeurs.
- ralentissant la surproduction de certaines hormones et autres substances apparentées produites par l'estomac, les intestins ou le pancréas. Cette surproduction d'hormones peut causer des rougeurs au visage et de la diarrhée;
- augmentant l'absorption de l'eau par l'organisme.

Quels sont les ingrédients dans l'acétate d'octréotide injectable?

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

Ingrédients non médicinaux :

acide lactique, mannitol, bicarbonate de sodium et eau pour injection.

L'acétate d'octréotide injectable est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Solution pour injection (ampoules de 1 mL) : 50 mcg/mL, 100 mcg/mL ou 500 mcg/mL d'octréotide sous forme d'acétate.

Ne prenez pas d'acétate d'octréotide injectable si vous :

- vous êtes allergique à l'acétate d'octréotide, ou à d'autres ingrédients de l'acétate d'octréotide injectable.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre de l'acétate d'octréotide injectable, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous faites de la haute pression (*hypertension*)
- votre taux de glucose (sucre) dans le sang est trop élevé (*hyperglycémie*) ou trop faible (*hypoglycémie*). Prendre de l'acétate d'octréotide injectable peut aussi entraîner un diabète. Votre médecin surveillera votre concentration de sucre dans le sang au début du traitement ou lors de tout changement de dose.
- vous avez ou avez eu des calculs biliaires ou d'autres problèmes biliaires. L'utilisation à long terme d'acétate d'octréotide injectable peut entraîner des calculs biliaires ou d'autres problèmes connexes.
- vous avez ou avez eu des troubles du pancréas
- vous avez des problèmes au foie (p. ex., cirrhose du foie)
- vous avez des problèmes aux reins et avez besoin de dialyse
- vous avez des problèmes au cœur. Une fréquence cardiaque (nombre de battements par minute) et un rythme cardiaque anormaux ont été signalés durant le traitement par l'acétate d'octréotide injectable. Si vous prenez des médicaments pour la haute pression, votre médecin pourra décider d'ajuster la dose pendant le traitement par l'acétate d'octréotide injectable.

Autres mises en garde à connaître :

Si vous prenez de l'acétate d'octréotide injectable, vous pourriez avoir les effets suivants :

- Croissance de tumeurs. Celles-ci peuvent avoir des complications sérieuses (c.-à-d. des problèmes de vision). Votre médecin surveillera votre état et pourrait vous prescrire d'autres traitements.
- Hypothyroïdie (baisse de la concentration d'hormone thyroïdienne). Si vous recevez un traitement de longue durée par l'acétate d'octréotide injectable, votre médecin voudra peut-être vérifier périodiquement votre fonction thyroïdienne.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous êtes apte à devenir enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre médecin.

- Si vous tombez enceinte ou si vous croyez être enceinte durant votre traitement par l'acétate d'octréotide injectable, prévenez immédiatement votre médecin.
- Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement par l'acétate d'octréotide injectable. Consultez votre médecin pour savoir quelles méthodes contraceptives seraient les plus appropriées pour vous.
- Si vous prenez l'acétate d'octréotide injectable pour le traitement de l'acromégalie, vous présentez un risque plus élevé de développer les troubles suivants :

- Diabète de grossesse
- Haute pression
- Aggravation d'une maladie cardiaque
- Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter : on ne sait pas si l'acétate d'octréotide injectable passe dans le lait maternel. N'allaiter pas durant votre traitement par l'acétate d'octréotide injectable.

Nutrition

La prise d'acétate d'octréotide injectable peut diminuer la capacité d'absorber la vitamine B12 et les graisses alimentaires. Si vous recevez une alimentation par voie intraveineuse, il est possible aussi que la quantité de zinc dans votre organisme augmente. Votre médecin surveillera vos concentrations de graisses alimentaires, de vitamine B12 et de zinc durant votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec l'acétate d'octréotide injectable :

- médicaments destinés à maîtriser la pression artérielle (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques)
- médicaments destinés à maîtriser le taux de sucre sanguin, c'est-à-dire la glycémie (p. ex. sulfonylurées, insuline et diazoxide)
- cimétidine
- cyclosporine
- bromocriptine
- médicaments contre la diarrhée (car ils exercent un effet sur l'absorption de l'eau et des électrolytes)
- le lutétium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide (LUTATHERA^{MC}), un médicament radiopharmaceutique. Si vous allez recevoir un traitement par LUTATHERA, votre médecin peut arrêter et/ou modifier votre traitement par l'acétate d'octréotide injectable.

Comment prendre l'acétate d'octréotide injectable :

Dose habituelle :

- Votre médecin vous indiquera quelle dose d'acétate d'octréotide injectable vous devez prendre tous les jours. Votre médecin vous indiquera également comment vous devez diviser votre dose tout au long de la journée.
- L'acétate d'octréotide injectable doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).
- Assurez-vous que la quantité de médicament contenue dans la seringue correspond bien à la dose prescrite par le médecin.

Comment préparer une injection d'acétate d'octréotide injectable :

La solution d'acétate d'octréotide injectable est offerte en ampoules. Avant l'administration, on doit examiner la solution et ne pas l'utiliser si on y voit des particules en suspension ou si la solution a changé de couleur.

En utilisant le médicament à la température ambiante au lieu de l'employer à la sortie du réfrigérateur, on peut atténuer la sensation de brûlure que certains patients éprouvent au point d'injection.

Ampoules

1. Avant de rompre l'ampoule, tapoter le col de celle-ci afin que le médicament s'écoule complètement dans la partie renflée.

2. Lorsque l'ampoule est ouverte, y introduire l'aiguille et tirer sur le piston pour remplir la seringue de la quantité requise de médicament (votre médecin ou l'infirmière vous expliquera comment interpréter les graduations sur la seringue, afin que vous puissiez la remplir de la dose exacte qui vous a été prescrite). Jeter toute quantité de médicament non utilisée.
3. S'assurer que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Si c'est le cas, tenir la seringue verticalement (l'aiguille pointant vers le haut) et tapoter légèrement le cylindre de la seringue pour amener les bulles d'air vers le haut. Ceci permet de pousser les bulles hors de la seringue. Appuyer doucement sur le piston pour pousser les bulles hors de la seringue.

Comment injecter une dose d'acétate d'octréotide injectable :

1. Choisir un point sur la hanche, la cuisse ou l'abdomen pour faire l'injection.
2. Nettoyer l'endroit choisi avec un tampon imbibé d'alcool et garder ce dernier à portée de la main.
3. Tenir la seringue comme un crayon et retirer le capuchon qui recouvre l'aiguille.
4. À l'aide du pouce et de l'index de l'autre main, pincer légèrement la peau de façon à former un pli au niveau du point d'injection. Ce pli permet de détacher le tissu sous-cutané du muscle qu'il recouvre.
5. Tenir la seringue à un angle de 45° et introduire rapidement toute l'aiguille dans le pli cutané.
6. Après y avoir inséré l'aiguille, lâcher le pli.
7. Tirer légèrement le piston pour vérifier si l'aiguille n'a pas touché de vaisseau sanguin (ce qu'il faut éviter). Si un peu de sang apparaît dans la seringue, l'endroit choisi n'est pas propice à l'injection. Retirer alors l'aiguille, jeter la seringue et l'aiguille, et recommencer l'opération à un autre endroit.
8. Lorsque l'aiguille a été bien insérée, injecter lentement tout le médicament.
9. Lorsque le médicament a été injecté, placer le tampon imbibé d'alcool sur le point d'injection. Presser légèrement.
10. Retirer l'aiguille en la tenant dans le même angle qu'à l'injection.
11. Presser légèrement le tampon imbibé d'alcool sur la peau pendant environ 5 secondes.
12. Remettre le capuchon sur l'aiguille et déposer la seringue et l'aiguille dans un contenant sûr. Ne pas les réutiliser. Les seringues et les aiguilles à usage unique permettent de diminuer le risque d'infection. Conserver les seringues et les aiguilles qui ont déjà servi dans une boîte métallique (une boîte à café vide par exemple). Lorsque cette dernière est pleine, la jeter dans une poubelle munie d'un couvercle. Ces précautions préviendront les blessures (surtout chez les enfants).

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez reçu trop d'acétate d'octréotide injectable, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'acétate d'octréotide injectable?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez de l'acétate d'octréotide injectable. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- lourdeur dans les bras et les jambes
- arthrite
- changement du comportement
 - anxiété, tristesse, humeur changeante ou mauvaise humeur
- congestion nasale
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- bouche sèche
- perte de conscience
- selles grasses, selles molles, décoloration des selles
- sensation de lourdeur dans l'estomac
- fièvre
- flatulence (gaz)
- symptômes semblables à ceux de la grippe ou du rhume
- rougeur du visage ou bouffées de chaleur
- douleur aux pieds, au dos, aux articulations ou aux jambes
- maux de tête
- hémorroïdes
- perte de cheveux
- crampes dans les jambes
- perte d'appétit
- nausée
- saignements de nez
- bourdonnement, tintement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles
- mal de gorge
- douleur à l'estomac ou malaises à l'estomac après un repas
- enflure, douleur, éruption cutanée, sensation de brûlure ou ecchymoses (bleus) au point d'injection
- fatigue ou difficulté à dormir
- enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles ou du visage
- vomissements
- faiblesse ou manque d'énergie
- gain de poids

Le traitement par l'acétate d'octréotide injectable peut modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne et de la fonction hépatique.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Pierres dans la vésicule biliaire (<i>lithiase biliaire</i>), inflammation de la vésicule biliaire (<i>cholécystite</i>) et inflammation des canaux biliaires (<i>cholangite</i>) : douleurs abdominales fortes au quadrant supérieur droit qui persistent pendant des heures surtout après un repas très gras, avec possibilité de nausées et de vomissements, fièvre		√	
Problèmes de vision		√	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, c'est-à-dire des reins, des uretères, de la vessie ou de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, besoin d'uriner fréquemment, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine trouble		√	
Battements cardiaques lents (<i>bradycardie</i>)		√	
PEU COURANTS			
Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas s'accompagnant de violents maux d'estomac)			√
Diabète, aggravation du diabète ou taux de sucre sanguin élevé : grande soif, besoin d'uriner fréquemment, fatigue, vision brouillée		√	
Taux de sucre sanguin faible (<i>hypoglycémie</i>) : sensation de faim, étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, transpiration, sensation de fatigue		√	
Ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïde (<i>hypothyroïdie</i>) occasionnant des modifications du rythme cardiaque, de l'appétit ou du poids, ainsi que de la fatigue, une sensation de froid ou une enflure au niveau du cou		√	
Inflammation du foie (<i>hépatite</i>) pouvant se manifester par les symptômes suivants : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, vomissements, perte d'appétit, sensation générale de malaise, démangeaisons et urines de couleur pâle		√	
Battements cardiaques rapides (tachycardie)		√	
RARE			
Réactions allergiques de la peau : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, rougeur	√		
FRÉQUENCE INCONNUE			
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopenie); tendance à saigner		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ou à se faire des ecchymoses (bleus) plus facilement que d'habitude, 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, chute de la tension artérielle pouvant causer des étourdissements ou une perte de conscience)			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

L'acétate d'octréotide injectable doit être conservé au réfrigérateur, à une température allant de 2 à 8 °C. Cependant, les doses quotidiennes d'acétate d'octréotide injectable peuvent être conservées à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant 2 semaines. Ouvrir les ampoules juste avant l'administration et **jeter** toute quantité de médicament non utilisée.

Conserver les contenants dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Garder à l'abri du gel.

Ne pas utiliser l'acétate d'octréotide injectable après la date de péremption.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et les animaux domestiques.

Pour en savoir davantage au sujet de l'acétate d'octréotide injectable :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada: (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-produits-sante/medicaments-base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant : www.gmprx.com, ou peut être obtenue téléphonant à Partenaires Médicaux Génériques Inc. au : 416-444-4467

Le présent dépliant a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Dernière révision : le 15 novembre 2021