

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oczyesa 20 mg solution injectable à libération prolongée en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient du chlorhydrate d'octréotide équivalent à 20 mg d'octréotide.

Excipients à effet notoire :

Oczyesa contient 63 mg d'alcool (éthanol) par dose, équivalent à 63 mg/mL (6,5 % p/p), et 408 mg de phosphatidylcholine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable à libération prolongée.

Solution limpide de couleur jaunâtre à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oczyesa est indiqué dans le traitement d'entretien de l'acromégalie chez les patients adultes ayant répondu au traitement par des analogues de la somatostatine et toléré ce traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg d'octréotide administrée toutes les quatre semaines en une seule injection sous-cutanée.

En cas de relais de l'octréotide ou du lanréotide, les patients doivent être informés que la première dose d'Oczyesa doit être administrée à la fin de l'intervalle entre les administrations quotidiennes ou mensuelles du traitement précédent.

Dans des circonstances exceptionnelles (par exemple oubli d'une dose, non-observance du traitement, etc.), Oczyesa peut être administré jusqu'à une semaine avant ou une semaine après la date d'administration mensuelle planifiée.

Un contrôle du taux de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) et une évaluation des symptômes doivent être effectués à intervalles réguliers selon l'appréciation du médecin. L'arrêt du traitement par Oczyesa et le relais par un autre analogue de la somatostatine doivent être envisagés si le taux d'IGF-1 n'est pas maintenu après le traitement à la dose de 20 mg une fois par mois ou si le patient ne peut pas tolérer le traitement par Oczyesa.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante d'Oczyesa doit être administrée dès que possible.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

La demi-vie du médicament peut être prolongée chez les patients présentant une cirrhose. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Oczyesa peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La réponse clinique et la tolérance doivent être surveillées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'octréotide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les patients doivent être formés à la technique d'injection appropriée avant l'instauration du traitement par Oczyesa. Pour les instructions complètes illustrées concernant l'administration, voir le mode d'emploi à la fin de la notice.

Oczyesa doit être administré en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la fesse.

Il doit être recommandé aux patients d'alterner les régions et les sites d'injection dans une région.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Expansion tumorale

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, en entraînant des complications graves (par exemple une altération du champ visuel) ; il est donc important de surveiller étroitement tous les patients. En cas d'augmentation du volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Femmes en âge de procréer

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et de la normalisation du taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate si nécessaire pendant le traitement par octréotide (voir rubrique 4.6).

Fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patients recevant un traitement au long cours par octréotide.

Fonction hépatique

La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement par ocréotide.

Effets cardiovasculaires

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Une adaptation de la posologie des médicaments tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques ou des médicaments agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Effets sur la vésicule biliaire

Des cas de lithiase biliaire pouvant être associés à une cholécystite et à une dilatation des voies biliaires, ont été rapportés au cours du traitement par ocréotide (voir rubrique 4.8). De plus, après la commercialisation, des cas de cholangites ont été rapportés comme une complication de la lithiase biliaire chez des patients recevant l'ocréotide.

Il est recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par ocréotide, puis tous les 6 à 12 mois environ pendant le traitement.

Métabolisme du glucose

L'ocréotide peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline. La tolérance au glucose post-prandiale peut être altérée. Comme cela a été rapporté chez des patients traités par ocréotide par voie sous-cutanée, dans certains cas, une administration chronique peut induire un état d'hyperglycémie persistante (voir rubrique 4.8). Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Le traitement par ocréotide peut réduire les besoins en insuline chez les patients traités pour un diabète de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients atteints de diabète de type 2 avec des réserves en insuline partiellement intactes, l'administration d'ocréotide pourrait augmenter la glycémie post-prandiale. Il est donc recommandé de surveiller la glycémie et le traitement antidiabétique (voir rubrique 4.8).

Nutrition

Chez certains patients, l'ocréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires. Une diminution du taux de vitamine B12 et un résultat anormal du test de Schilling ont été observés chez certains patients traités par ocréotide. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par Oczyesa chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

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

Médicaments pour le système cardiovasculaire

Une adaptation de la posologie des médicaments ayant des effets bradycardisants tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques ou des médicaments agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'Oczyesa (voir rubrique 4.4).

Insuline et antidiabétiques

Des adaptations de la posologie de l'insuline et des médicaments antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante d'ocréotide (voir rubrique 4.4).

Bromocriptine

La biodisponibilité de la bromocriptine est augmentée en cas d'administration concomitante avec l'octréotide.

Ciclosporine et cimétidine

Il a été constaté que l'octréotide réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimétidine.

Traitement hormonal substitutif de l'hypothyroïdie

L'octréotide peut altérer la fonction thyroïdienne (voir rubriques 4.4 et 4.5). Par conséquent, un contrôle à intervalles réguliers de la fonction thyroïdienne et une surveillance clinique sont recommandés pendant l'administration concomitante d'une hormonothérapie substitutive car cela peut entraîner une dysthyroïdie.

Effets sur le métabolisme d'autres médicaments

Des données limitées de la littérature indiquent que les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450, ce qui pourrait être dû à l'inhibition de la sécrétion de GH. Comme il ne peut être exclu que l'octréotide puisse avoir cet effet, les autres médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés principalement par le CYP3A4 (par exemple quinidine, terfénadine) doivent donc être utilisés avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate si nécessaire pendant le traitement par octréotide (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'octréotide chez la femme enceinte et dans environ un tiers des cas, l'issue des grossesses n'est pas connue. La majorité des cas ont été notifiés après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des cas d'exposition pendant la grossesse ont été rapportés chez des patientes acromégales. La majorité des patientes avaient été traitées par octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse à des doses allant de 100 à 1 200 microgrammes par jour d'octréotide de courte durée d'action par voie sous-cutanée ou de 10 à 40 mg par mois d'octréotide à libération prolongée (LP) par voie intramusculaire. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4 % des cas de grossesses dont l'issue est connue, sans qu'un lien de causalité avec l'octréotide n'ait été établi.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Oczyesa pendant la grossesse (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'octréotide dans le lait maternel. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Oczyesa.

Fertilité

On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les petits de mères ayant reçu l'octréotide pendant la gestation et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel par jour (voir rubrique 5.3).

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

L'octréotide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être incités à faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines en cas de sensations vertigineuses, d'asthénie/fatigue ou de céphalées pendant le traitement par Oczyesa (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors du traitement par octréotide sont des affections gastro-intestinales, des affections du système nerveux, des affections hépatobiliaires et des troubles du métabolisme et de la nutrition.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques menées avec d'autres formulations d'octréotide étaient : diarrhée, douleur abdominale, nausées, flatulences, céphalés, lithiase biliaire, hyperglycémie et constipation. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient : sensations vertigineuses, douleur localisée, boue biliaire, dysthyroïdie (par exemple diminution de la thyroestimuline, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), selles trop liquides, intolérance au glucose, asthénie et hypoglycémie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau 1 ci-dessous, ont été rapportés lors des études cliniques menées avec l'octréotide et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Hémangiome du foie	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombopénie ^a
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie ^a Hypersensibilité ^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie ^a Trouble thyroïdien (p. ex. diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre) ^a		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie ^a	Hypoglycémie ^a Intolérance au glucose ^a Anorexie ^a	Déshydratation ^a	
Affections du système nerveux	Céphalée ^a	Sensations vertigineuses ^a		
Affections cardiaques		Bradycardie ^a	Tachycardie ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée ^a		
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ^a Constipation ^a Flatulences ^a Nausées ^a Diarrhée ^a	Distension abdominale ^a Dyspepsie ^a Vomissements ^a Stéatorrée ^a Altération de la couleur des fèces ^a		
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire ^a	Cholécystite Hyperbilirubinémie ^a		Pancréatite aiguë ^a Hépatite aiguë ^a Hépatite cholestatique ^a Cholestase ^a Ictère ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie ^a Prurit Rash ^a		Urticaire ^a
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^b	Asthénie		
Investigations		Transaminases augmentées ^a		Phosphatase alcaline augmentée ^a Gamma-glutamyl transférase augmentée ^a

a La liste des effets indésirables et les fréquences ont été établies à partir des données obtenues avec d'autres produits à base d'octréotide.

b Érythème, gonflement, tuméfaction, prurit, induration, douleur, nodule, ecchymose, gêne, rash, hématome, œdème, paresthésie, dermatite, hémorragie, inflammation, extravasation et hypertrophie au site d'injection.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables sur la vésicule biliaire

Il a été démontré que l'octréotide inhibe la contractilité de la vésicule biliaire et diminue la sécrétion de bile, ce qui peut provoquer des anomalies vésiculaires et entraîner des complications. En cas d'apparition d'une lithiase vésiculaire, celle-ci est généralement asymptomatique. Les lithiases symptomatiques doivent être traitées par dissolution par acides biliaires ou par chirurgie.

Dans l'étude ACROINNOVA 1 (étude 1), une cholécystite chronique a été rapportée chez un patient (2,1 %).

Dans l'étude ACROINNOVA 2 (étude 2), une lithiase biliaire a été rapportée chez 6 patients (4,4 %) et une cholécystite aiguë et une cholécystite chez un patient (0,7 %) chacune.

Affections gastro-intestinales

Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë, avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales. La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux diminue progressivement avec la poursuite du traitement par octréotide.

Hypersensibilité et réactions anaphylactiques

Des cas d'hypersensibilité et de réactions allergiques ont été rapportés après la commercialisation. Lorsque ces réactions surviennent, elles touchent principalement la peau, rarement la bouche et les voies respiratoires. Des cas isolés de choc anaphylactique ont été rapportés.

Réactions au site d'injection

Dans la majorité des cas, les réactions au site d'injection étaient transitoires, et d'intensité légère ou modérée. Aucune n'a été sévère. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient : érythème au site d'injection, gonflement au site d'injection, prurit au site d'injection, induration au site d'injection, douleur au site d'injection, nodule au site d'injection et tuméfaction au site d'injection.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Bien que l'excrétion fécale des graisses puisse être augmentée, il n'existe pas de données à ce jour indiquant qu'un traitement au long cours par octréotide ait entraîné une carence nutritionnelle due à une malabsorption.

Affections cardiaques

La bradycardie est un effet indésirable fréquent des analogues de la somatostatine. Des modifications de l'ECG telles qu'allongement de l'intervalle QT, déviations axiales, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, progression précoce de l'onde R et modifications non spécifiques de l'onde ST-T ont été observées avec l'octréotide. La relation entre ces événements et l'octréotide n'a pas été établie car un grand nombre de ces patients présentaient des pathologies cardiaques sous-jacentes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un nombre limité de surdosages accidentels d'octréotide chez des adultes et des enfants a été rapporté. Chez les adultes, les doses allaient de 2 400 à 6 000 microgrammes par jour, administrées en perfusion continue (100 à 250 microgrammes/heure) ou en injection sous-cutanée (1 000 microgrammes trois fois par jour). Les événements indésirables rapportés étaient : arythmies, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.

Il n'a pas été rapporté d'événements indésirables inattendus chez des patients atteints d'un cancer recevant l'octréotide par voie sous-cutanée à des doses de 3 000 à 30 000 microgrammes par jour fractionnées en plusieurs injections.

Population pédiatrique

Chez les enfants, les doses allaient de 50 à 3 000 microgrammes par jour, administrées en perfusion continue (2,1 à 500 microgrammes/heure) ou en injection sous-cutanée (50 à 100 microgrammes). Le seul événement indésirable rapporté était une hyperglycémie légère.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues, Code ATC : H01CB02

Mécanisme d'action

L'octréotide est un dérivé octapeptidique de synthèse de la somatostatine naturelle qui exerce les mêmes effets pharmacologiques, mais dont la durée d'action est considérablement prolongée. Il inhibe la sécrétion excessive de GH due à la maladie, ainsi que la sécrétion de peptides et de sérotonine produits dans le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).

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

Chez les sujets sains, il a été observé que l'octréotide inhibe :

- la libération de GH stimulée par l'arginine et par l'hypoglycémie induite par l'activité physique et l'insuline ;
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine, d'autres peptides du système endocrinien GEP et la libération d'insuline et de glucagon stimulée par l'arginine ;
- la libération de thyrostimuline (TSH) stimulée par l'hormone thyroïdienne (TRH).

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe préférentiellement la sécrétion de GH par rapport à celle d'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond d'hypersécrétion hormonale (c'est-à-dire de GH chez les patients atteints d'acromégalie).

Effets pharmacodynamiques

L'octréotide induit une diminution significative et, dans de nombreux cas, une normalisation des taux d'IGF-1 et de GH chez les patients atteints d'acromégalie.

Chez des volontaires sains, des doses uniques d'octréotide administrées par voie sous-cutanée ont inhibé la contractilité de la vésicule biliaire et diminué la sécrétion de bile. Dans les études cliniques, l'incidence de la formation de lithiases biliaires ou de boues biliaires était notablement augmentée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'octréotide peut entraîner une inhibition cliniquement significative de la sécrétion de TSH (rubriques 4.4 et 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'octréotide ont été établies dans deux études de phase III menées chez des patients atteints d'acromégalie : une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines (étude 1) et une étude multicentrique en ouvert d'une durée de 52 semaines (étude 2). Les patients ayant terminé l'étude 1 pouvaient entrer dans l'étude 2. Dans les deux études, les patients recevaient un traitement standard par octréotide LP ou lanréotide LP solution injectable à dose stable au moment de l'inclusion.

Étude 1

Dans l'étude ont été inclus des patients dont les paramètres biochimiques étaient contrôlés et qui avaient un taux d'IGF-1 inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale (LSN ; moyenne de deux mesures, avec ajustement en fonction de l'âge et du sexe) lors de la sélection. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir l'octréotide ou le placebo pendant 24 semaines. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 55 ans, 56 % des patients étaient de sexe féminin et 96 % étaient blancs.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs, c'est-à-dire de patients ayant un taux d'IGF-1 inférieur ou égal à la LSN à la fin de la période randomisée en double aveugle (moyenne des mesures aux semaines 22 et 24). Les patients ayant arrêté le traitement ou qui étaient passés au traitement de secours étaient considérés comme non répondeurs dans l'analyse.

Le critère principal, la supériorité statistique de l'octréotide par rapport au placebo, a été atteint dans l'étude 1 (tableau 2). Les principaux critères secondaires, incluant le pourcentage de patients répondeurs en termes de taux d'IGF-1 inférieur ou égal à la LSN et de taux de GH inférieur à 2,5 mcg/L, ont également été atteints.

Tableau 2 : Résultats du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires

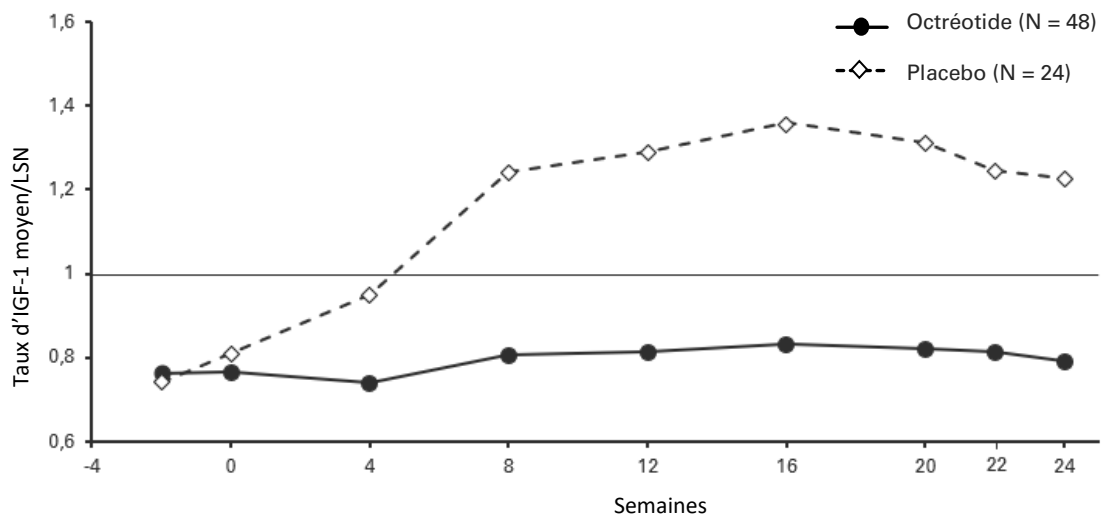
	Octréotide – Répondeurs (N = 48)	Placebo – Répondeurs (N = 24)	Différence du taux de réponse, octréotide – placebo (IC à 95 %)^a	Valeur p
Critère d'efficacité principal Pourcentage de patients ayant un taux d'IGF-1 moyen $\leq 1 \times$ LSN aux semaines 22/24	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 ; 57,9)	0,0018
Premier critère d'efficacité secondaire principal Pourcentage de patients ayant un taux d'IGF-1 moyen $\leq 1 \times$ LSN aux semaines 22/24, incluant les patients avec réduction de dose ^b	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 ; 57,9)	0,0018
Second critère d'efficacité secondaire principal Pourcentage de patients ayant un taux d'IGF-1 moyen $\leq 1 \times$ LSN aux semaines 22/24 et un taux de GH moyen $< 2,5$ mcg/L à la semaine 24	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8 ; 55,7)	0,0035

a Estimation de Mantel-Haenszel de la différence des risques fréquents prenant en compte le traitement antérieur (octréotide LP ou lanréotide LP) avec les intervalles de confiance (IC) à 95 % et les valeurs p au test à queue supérieure.

b Une réduction de dose n'a été nécessaire chez aucun patient dans l'étude.

Les taux d'IGF-1 moyens ont été stabilisés en dessous de la LSN chez les patients recevant l'octréotide et ont augmenté au-dessus de la LSN chez les patients du bras placebo (figure 1).

Figure 1 : Taux d'IGF-1 moyen/LSN au cours du temps



Dans une analyse ANCOVA de l'évolution du taux initial jusqu'au taux d'IGF-1 moyen/LSN aux semaines 22/24, la variation de la moyenne des moindres carrés de ce taux par rapport à la valeur initiale était de 0,04 dans le bras octréotide et de 0,52 dans le bras placebo. La différence moyenne entre les bras de traitement (placebo) était de -0,48 (IC à 95 % : -0,75 ; -0,22). La valeur p était de 0,0003.

Le délai médian jusqu'à la perte de réponse en termes de taux d'IGF-1 n'a pas été atteint chez les patients du bras octréotide et était de 8,4 semaines chez les patients du bras placebo.

Les pourcentages de patients ayant un taux de GH < 1,0 mcg/L à la semaine 24 étaient un critère d'évaluation secondaire dans l'étude 1. Les pourcentages de patients ayant un taux de GH moyen < 1,0 mcg/L à la semaine 24 étaient de 59,9 % dans le bras octréotide et de 37,5 % dans le bras placebo. La différence moyenne entre les bras de traitement (placebo) était de 21,3 % (IC à 95 % : -2,6 % ; 45,1 %). La valeur p était de 0,0404.

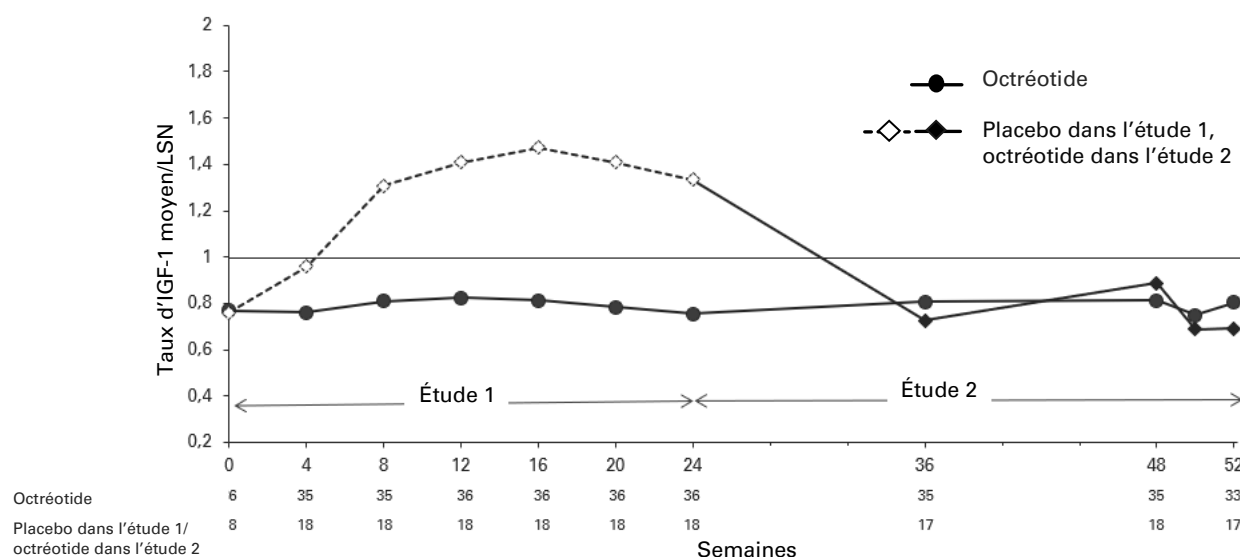
L'étude 1 comportait l'administration de plusieurs échelles d'évaluation par les patients (PRO), dont le questionnaire sur la qualité de vie chez les patients atteints d'acromégalie (AcroQoL – *Acromegaly quality of life questionnaire*) et le questionnaire sur la satisfaction vis-à-vis du traitement (TSQM – *Treatment satisfaction questionnaire for medication*). Dans les deux bras de traitement, le score AcroQoL total et le score du domaine Commodité du questionnaire TSQM ont augmenté de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (c'est-à-dire pendant la période d'administration d'octréotide LP ou de lanréotide LP), avec une augmentation plus importante dans le bras octréotide que dans le bras placebo ; les différences entre les bras octréotide et placebo n'étaient pas significatives.

Étude 2

La sécurité et l'efficacité à long terme de l'octréotide ont été évaluées chez 135 patients atteints d'acromégalie inclus dans l'étude 2. Cinquante-quatre (54) patients avaient participé à l'étude 1 (36 patients randomisés pour recevoir l'octréotide et 18 pour recevoir le placebo) et 81 patients (dont les paramètres biochimiques étaient ou non contrôlés) ont été inclus directement dans l'étude 2.

Chez les patients qui avaient reçu l'octréotide dans l'étude 1, les valeurs moyennes de l'IGF-1 sont restées stables et < 1 × LSN pendant la période de traitement par octréotide de 52 semaines. Chez les patients qui avaient reçu le placebo dans l'étude 1, les valeurs de l'IGF-1 se sont normalisées après le passage au traitement par octréotide dans l'étude 2 (figure 2).

Figure 2 : Taux d'IGF-1 moyen/LSN pendant le traitement au long cours chez les patients qui avaient participé à l'étude 1



N = nombre de patients chez lesquels des données évaluables étaient disponibles lors de la visite donnée.

Analyses de population des données d'efficacité dans l'étude 1 et l'étude 2

Un modèle d'analyse PK/PD de population décrivant l'effet de l'ocrtéotide sur le taux d'IGF-1 a été élaboré. Le modèle structural utilisait l'exposition modélisée à l'ocrtéotide et était un modèle de réponse indirecte, avec les effets du médicament sur la constante de vitesse de synthèse d'ordre zéro. Les effets de l'ocrtéotide étaient décrits comme fonction $E_{\max}$ inhibitrice.

Les simulations de l'effet de l'ocrtéotide sur l'IGF-1 à l'aide du modèle ont montré une réponse en termes d'IGF-1 similaire avec Oczyesa 20 mg administré toutes les quatre semaines et avec l'ocrtéotide de courte durée d'action administré par voie sous-cutanée à la dose de 0,25 mg trois fois par jour. De plus, des effets comparables sur les taux d'IGF-1 au cours du temps ont été observés dans les intervalles posologiques allant de 3 à 5 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Pour Oczyesa, la biodisponibilité de l'ocrtéotide est de 92 à 98 % de celle de l'ocrtéotide de courte durée d'action administré par voie sous-cutanée et 4 à 5 fois plus élevée que celle de l'ocrtéotide à libération prolongée (LP) administré par voie intramusculaire, sans phase de latence initiale.

La concentration maximale de l'ocrtéotide est atteinte environ quatre heures post-dose. La concentration de l'ocrtéotide diminue ensuite lentement, avec une demi-vie de 9 à 12 jours.

L'exposition est comparable lorsqu'Oczyesa est administré en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la fesse.

L'état d'équilibre est atteint après la troisième injection d'Oczyesa administré toutes les quatre semaines. Selon un modèle pharmacocinétique de population, la concentration moyenne de l'ocrtéotide à l'état d'équilibre est de 3,1 ng/mL, comparable à celle observée avec l'ocrtéotide de courte durée d'action administré par voie sous-cutanée à la dose de 0,25 mg trois fois par jour (3,2 ng/mL), mais avec une variation quotidienne plus faible.

Distribution

Selon les données obtenues avec l'octréotide de courte durée d'action administré en injection sous-cutanée, le volume de distribution est de 0,27 L/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La fraction d'octréotide liée aux érythrocytes est négligeable.

Élimination

Selon les données obtenues avec l'octréotide de courte durée d'action administré en injection sous-cutanée, la majeure partie du peptide est éliminé dans les fèces, tandis qu'environ 32 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La clairance corporelle totale est de 160 mL/min.

Avec Oczyesa, la constante de vitesse d'absorption de l'octréotide est inférieure à la constante de vitesse d'élimination, avec une demi-vie terminale apparente de 217 à 279 heures (9 à 12 jours).

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'a pas été observé d'effet significatif de l'âge (de 18 à 83 ans) sur la pharmacocinétique de l'octréotide.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé d'effet significatif de la clairance de la créatinine (ClCr) sur la clairance de l'octréotide dans une analyse portant sur 191 sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr $\geq$ 90 mL/min), 24 sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 60 à 89 mL/min) et 1 sujet une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min).

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'exposition totale (ASC) à l'octréotide de courte durée d'action administré par voie sous-cutanée.

Insuffisance hépatique

La capacité d'élimination peut être diminuée chez les patients présentant une cirrhose, mais pas chez les patients présentant une stéatose hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction effectuées chez l'animal avec l'acétate d'octréotide n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, embryo/fœtotoxiques ni d'autres effets sur la reproduction après administration d'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez le rat, il a été observé un léger retard de la croissance physiologique chez les petits, qui était transitoire et imputable à l'inhibition de la sécrétion de GH due à une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez le rat jeune. Dans les études du développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 nés de mères ayant reçu l'octréotide pendant toute la période de gestation et d'allaitement. Une descente tardive des testicules a été observée chez les mâles de la génération F1, mais la fertilité de ces animaux n'a pas été altérée. Les effets mentionnés ci-dessus ont donc été transitoires et considérés comme étant la conséquence de l'inhibition de la sécrétion de GH.

Carcinogénicité/toxicité chronique

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse avec le chlorhydrate d'octréotide. Chez des rats recevant l'acétate d'octréotide à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,25 mg/kg par voie sous-cutanée, des fibrosarcomes ont été observés au site d'injection après 52, 104 et 113/116 semaines, principalement chez les mâles. Des tumeurs locales sont également apparues chez les animaux témoins, mais le développement de ces tumeurs a été imputé à une fibroplasie anormale causée par des effets irritants maintenus au site d'injection, majorés par le véhicule contenant de l'acide lactique et du mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semble être particulière au rat. Il n'a pas été observé de lésions néoplasiques chez des souris recevant des injections sous-cutanées quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, ni chez des chiens recevant des doses sous-cutanées quotidiennes d'octréotide pendant 52 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioléate de glycérol
Phosphatidylcholine de soja
Éthanol anhydre
Propylène glycol (E 1520)
Acide édétique
Éthanolamine

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'oxygène et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 stylo prérempli de 1 mL présenté sous forme de seringue unidose stérile prête à l'emploi (en verre de type I) avec bouchon-piston (en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un fluoropolymère), aiguille non visible (22 G) et capuchon de protection avec manchon de protection de l'aiguille (en caoutchouc synthétique), assemblés dans un auto-injecteur.

Le stylo prérempli est conditionné dans un sachet en aluminium scellé. La boîte contient un petit cylindre blanc qui n'est inclus qu'à des fins de conservation.

Boîte d'un stylo prérempli unidose.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi

À usage unique (ne pas réutiliser le stylo prérempli d'Oczyesa).

Ne pas utiliser le stylo prérempli d'Oczyesa s'il semble endommagé.

Ne pas utiliser le stylo prérempli si l'emballage (boîte et sachet) est endommagé ou si le scellage du sachet n'est pas intact.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution est trouble.

Pour le mode d'emploi complet, se reporter à la notice.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Suède
medicalinfo@camurus.com

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

EU/1/25/1938/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
SE-216 13 Limhamn
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE DU STYLO PRÉREMPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oczyesa 20 mg solution injectable à libération prolongée en stylo prérempli
octréotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient du chlorhydrate d'octréotide équivalent à 20 mg d'octréotide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : dioléate de glycérol, phosphatidylcholine de soja, éthanol anhydre, propylène glycol (E 1520), acide édétique, éthanolamine. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'oxygène et de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Suède

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

EU/1/25/1938/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oczyesa 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

SACHET ET STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Oczyesa 20 mg solution injectable à libération prolongée en stylo prérempli
octréotide
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg/1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Oczyesa 20 mg solution injectable à libération prolongée en stylo prérempli octréotide

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Oczyesa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Oczyesa
3. Comment utiliser Oczyesa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Oczyesa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Oczyesa et dans quels cas est-il utilisé

Oczyesa contient la substance active octréotide. L'octréotide est une forme synthétique de la somatostatine, une substance présente naturellement dans l'organisme humain qui contrôle la libération d'hormone de croissance. L'octréotide agit de la même façon que la somatostatine, mais son action dure plus longtemps et il n'est donc pas nécessaire de l'administrer souvent.

Oczyesa est utilisé pour le traitement d'entretien chez les adultes atteints d'acromégalie, une maladie dans laquelle l'organisme produit une quantité excessive d'hormone de croissance. Il est utilisé chez les patients pour lesquels les médicaments tels que les analogues de la somatostatine se sont déjà avérés efficaces.

Normalement, l'hormone de croissance régule la croissance des tissus, des organes et des os. Chez les patients atteints d'acromégalie, la production excessive d'hormone de croissance (généralement en raison d'une tumeur bénigne de l'hypophyse) entraîne une augmentation de la taille des os et de certains tissus, et des symptômes tels que maux de tête, transpiration excessive, sensations d'engourdissement dans les mains et les pieds, fatigue et douleurs articulaires. Le traitement par Oczyesa peut contribuer à soulager les symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Oczyesa

N'utilisez jamais Oczyesa

- si vous êtes allergique à l'octréotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Oczyesa ou pendant le traitement :

- si vous avez des **problèmes cardiaques**, car le médicament peut modifier la vitesse et la régularité de vos battements de cœur ;

- si vous avez des **problèmes de vésicule biliaire**, car un traitement de longue durée par Oczyesa peut provoquer la formation de calculs biliaires ;
- si vous êtes **diabétique**, car Oczyesa peut avoir un effet sur votre glycémie. Une hyperglycémie persistante peut survenir lors d'un traitement de longue durée. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés. Par conséquent, votre médecin pourra recommander une surveillance de votre glycémie et de votre traitement antidiabétique. Si vous êtes diabétique de type I et que vous êtes traité(e) par insuline, il pourra être nécessaire de diminuer vos doses pendant le traitement par Oczyesa ;
- si vous avez déjà présenté une **carence en vitamine B12**. Ce médicament pouvant provoquer une diminution du taux sanguin de vitamine B12, votre médecin pourra décider de contrôler votre taux de vitamine B12 à intervalles réguliers pendant le traitement par Oczyesa.

Surveillance pendant le traitement

Les tumeurs de l'hypophyse qui produisent de l'hormone de croissance en quantité excessive et entraînent une acromégalie augmentent parfois de volume, en causant des complications graves telles que des troubles visuels. Il est important que vous soyez surveillé(e) pendant le traitement par Oczyesa afin qu'une croissance de la tumeur puisse être détectée. En cas d'augmentation du volume de la tumeur, votre médecin pourra vous prescrire un traitement différent.

Votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie à intervalles réguliers pendant le traitement, et contrôlera également le fonctionnement de votre thyroïde si vous êtes traité(e) par Oczyesa pendant une longue durée.

Enfants et adolescents

Oczyesa n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et les bénéfices de ce médicament dans cette tranche d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Oczyesa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, car leur activité ou leurs effets indésirables peuvent être modifiés lorsqu'ils sont utilisés avec Oczyesa. Si vous prenez certains de ces médicaments, il pourra être nécessaire que votre médecin ajuste les doses :

- des médicaments appelés bêta-bloquants (par exemple aténolol, métoprolol) et inhibiteurs calciques (par exemple amlodipine, vérapamil), utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les maladies cardiaques ;
- des médicaments utilisés pour contrôler l'équilibre hydro-électrolytique ;
- de l'insuline ou d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète ;
- quinidine : un médicament utilisé pour traiter les arythmies (rythme cardiaque irrégulier) ;
- terféfadine : un médicament utilisé pour traiter les allergies ;
- ciclosporine : un médicament utilisé pour prévenir le rejet après une greffe et traiter les maladies cutanées sévères, l'inflammation oculaire sévère et les maladies inflammatoires articulaires sévères.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

L'utilisation d'Oczyesa pendant la grossesse doit être évitée.

On ne sait pas si Oczyesa passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Oczyesa.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Oczyesa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines si votre capacité de réaction est réduite en raison d'effets indésirables tels que sensations vertigineuses, asthénie ou maux de tête.

Oczyesa contient de l'alcool

Ce médicament contient 63 mg d'alcool (éthanol) par dose, équivalent à 63 mg/mL (6,5 % p/p). La quantité dans une dose de ce médicament équivaut à moins de 2 mL de bière ou 1 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

3. Comment utiliser Oczyesa

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 20 mg toutes les quatre semaines. Dans des circonstances exceptionnelles (par exemple oubli d'une dose, non-observance du traitement, etc.), Oczyesa peut être administré jusqu'à une semaine avant ou une semaine après la date prévue d'administration mensuelle.

Si vous étiez traité(e) auparavant par un autre médicament à base d'octréotide ou de lanréotide, la première dose d'Oczyesa doit être administrée à la fin de l'intervalle entre les administrations quotidiennes ou mensuelles du médicament précédent.

Votre médecin évaluera à intervalles réguliers quelle est l'efficacité pour vous du traitement en termes de taux d'IGF-1 et de contrôle des symptômes. Si le contrôle du taux d'IGF-1 et des symptômes n'est pas maintenu ou si vous ne tolérez pas le médicament, il pourra remplacer Oczyesa par un autre analogue de la somatostatine.

Oczyesa doit être administré en une seule injection sous la peau (injection sous-cutanée [SC]) dans l'abdomen, la cuisse ou la fesse. L'injection ne doit pas être effectuée dans une autre région. Lors des injections mensuelles, il est important de changer de site d'injection à chaque fois. Vous pouvez recevoir plusieurs injections dans la même région, mais les injections doivent être effectuées à des sites différents.

Vous devrez être formé(e) à la technique d'injection appropriée d'Oczyesa. Veuillez lire attentivement le « Mode d'emploi » du stylo prérempli avant d'utiliser Oczyesa.

Des instructions détaillées sur la façon d'utiliser Oczyesa figurent à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus d'Oczyesa que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Oczyesa que vous n'auriez dû, vous devrez contacter immédiatement votre médecin.

Les symptômes d'un surdosage sont : rythme cardiaque anormal ou irrégulier, pression artérielle faible, arrêt cardiaque (arrêt subit des battements de cœur), diminution de l'apport d'oxygène au cerveau, douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, nausées (envie de vomir), perte d'appétit, diarrhée, faiblesse, fatigue, manque d'énergie, perte de poids, augmentation du volume du foie, sensation de gêne et taux élevé d'acide lactique dans le sang.

Si vous oubliez d'utiliser Oczyesa

Ne prenez pas doubler la dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Administrez la dose suivante dès que vous vous en rendez compte.

Si vous arrêtez d'utiliser Oczyesa

Ne pas arrêter d'utiliser ce médicament sans en parler préalablement avec votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser Oczyesa, vos symptômes de l'acromégalie pourraient réapparaître.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- Calculs biliaires (lithias biliaire), provoquant une douleur subite dans le dos.
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Activité insuffisante de la thyroïde (hypothyroïdie) entraînant une fatigue, une prise de poids et des modifications de la peau, des cheveux et de la pilosité.
- Modifications de la fonction thyroïdienne (dysfonctionnement thyroïdien) montrées par les analyses de sang.
- Inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ; les symptômes peuvent être une douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, de la fièvre, des nausées.
- Taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie).
- État dans lequel l'organisme a des difficultés à maintenir un taux de glucose normal dans le sang (intolérance au glucose).
- Rythme cardiaque lent (bradycardie).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Tumeur bénigne des vaisseaux sanguins du foie.
- Déshydratation ; les symptômes peuvent être une soif, un faible volume d'urines, des urines foncées, une sécheresse et une rougeur de la peau.
- Rythme cardiaque rapide (tachycardie).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques), comprenant une éruption cutanée.
- Réaction allergique subite grave (anaphylaxie) pouvant entraîner des difficultés pour avaler ou respirer, un gonflement et des sensations de picotements, avec éventuellement une chute de la pression artérielle provoquant des sensations vertigineuses ou une perte de conscience.
- Inflammation du pancréas (pancréatite) ; les symptômes peuvent être une douleur subite dans la partie supérieure de l'abdomen, des nausées, des vomissements, une diarrhée.
- Réduction du flux de bile produite par le foie en raison d'une obstruction (cholestase)
- Inflammation du foie (hépatite, hépatite cholestatique) ; les symptômes peuvent être des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une sensation générale de malaise, des démangeaisons, des urines claires.
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère).
- Taux faible de plaquettes, des éléments du sang qui contribuent à la coagulation du sang (thrombopénie), pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses.

Autres effets indésirables

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Ils sont généralement bénins et ont tendance à disparaître au cours du traitement.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- douleur abdominale ;

- constipation ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- flatulences (« gaz ») ;
- maux de tête ;
- réactions locales au site d'injection.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- sensations vertigineuses ;
- faiblesse ;
- difficultés pour respirer (dyspnée) ;
- digestion difficile (dyspepsie) ;
- gêne abdominale ou ballonnement (distension abdominale) ;
- vomissements ;
- quantité excessive de graisses dans les selles (stéatorrhée) ;
- couleur anormale des selles ;
- perte d'appétit (anorexie) ;
- augmentation du taux sanguin de bilirubine, un déchet produit par la dégradation des globules rouges (hyperbilirubinémie) ;
- augmentation des taux de certaines enzymes hépatiques (augmentation des transaminases) ;
- chute de cheveux (alopécie) ;
- démangeaisons (prurit) ;
- éruption cutanée ;
- douleurs articulaires (arthralgie).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- éruption accompagnée de démangeaisons (urticaire) ;
- augmentation des taux sanguins de certaines enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, gamma-glutamyl transférase).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Oczyesa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le sachet et l'étiquette du stylo prérempli après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'oxygène et de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution est trouble.

Oczyesa est à usage unique. Tout stylo prérempli usagé doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Oczyesa

- La substance active est le chlorhydrate d'octréotide, équivalent à 20 mg d'octréotide. Le volume de chaque stylo prérempli contenant 20 mg d'octréotide est de 1 mL.
- Les autres composants sont : dioléate de glycérol, phosphatidylcholine de soja, éthanol anhydre (voir également « Oczyesa contient de l'alcool » à la rubrique 2), propylène glycol (E 1520), acide édétique, éthanolamine.

Comment se présente Oczyesa et contenu de l'emballage extérieur

Oczyesa est une solution injectable à libération prolongée. Chaque stylo prérempli contient un liquide limpide de couleur jaunâtre à jaune.

Chaque boîte contient un stylo prérempli contenant un bouchon-piston, une aiguille non visible avec capuchon de protection et manchon de protection de l'aiguille, assemblés dans un auto-injecteur.

Le stylo prérempli est conditionné dans un sachet en aluminium scellé. La boîte contient un petit cylindre blanc qui n'est inclus qu'à des fins de conservation.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE-224 84 Lund

Suède

medicalinfo@camurus.com

Fabricant

Rechon Life Science AB

Soldattorpsvägen 5

SE-216 13 Limhamn

Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/en>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

MODE D'EMPLOI

Oczyesa 20 mg solution injectable à libération prolongée en stylo prérempli octréotide

À usage unique

Stylo prérempli

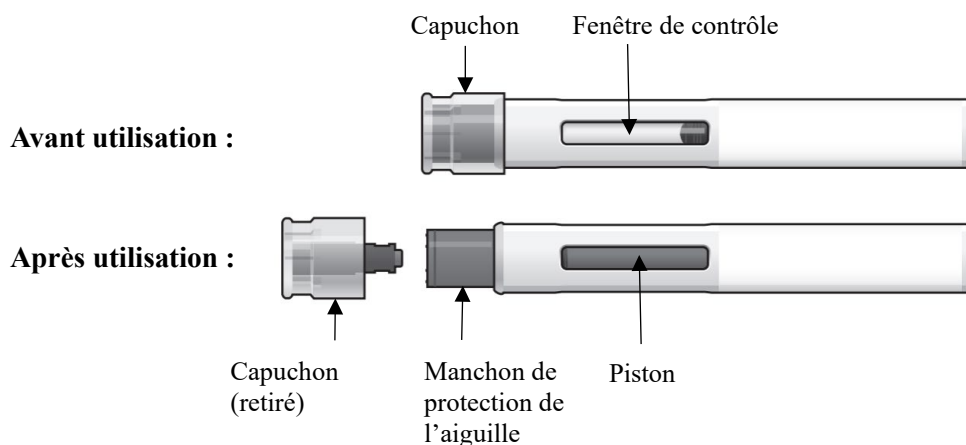
Voie sous-cutanée

Le mode d'emploi contient des informations sur la façon d'utiliser Oczyesa.

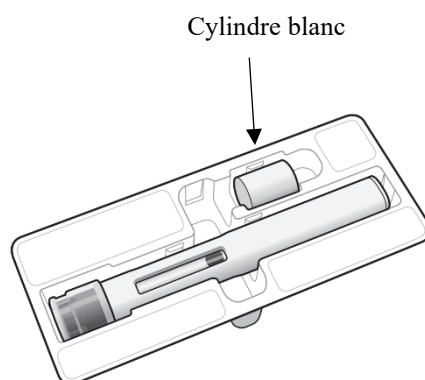
Veuillez lire **intégralement** le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo prérempli d'Oczyesa. Conservez le mode d'emploi car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Ne vous injectez pas le médicament et ne l'injectez pas à une autre personne avant que l'utilisation du stylo prérempli d'Oczyesa vous ait été expliquée. Avant que vous ou votre aidant n'essayiez de préparer et injecter une dose de ce médicament pour la première fois, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous montrera comment procéder. Pour toutes questions, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Pièces du stylo prérempli d'Oczyesa avant et après utilisation



Remarque : la boîte contient un petit cylindre blanc qui n'est inclus qu'à des fins de conservation. **Ne le retirez pas !**



Informations importantes à connaître avant d'injecter ce médicament

- **À usage unique** (ne pas réutiliser le stylo prérempli d'Oczyesa).
- **Pour injection sous-cutanée uniquement** (injecter directement dans la couche de tissu adipeux sous la peau).
- **Ne pas administrer** en injection intravasculaire (dans le sang), intradermique (dans la couche cutanée) ou intramusculaire (dans un muscle).
- **Ne pas** utiliser ce médicament après la **date de péremption** indiquée sur la boîte, le sachet ou l'étiquette du stylo.
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli s'il semble endommagé.
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli si l'emballage (boîte et sachet) est endommagé ou si le scellage du sachet n'est pas intact.
- **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt(e) à effectuer l'injection.

Conservation du stylo prérempli d'Oczyesa

- Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine à l'abri de l'oxygène et de la lumière.
- **Ne pas** mettre le stylo prérempli au réfrigérateur.

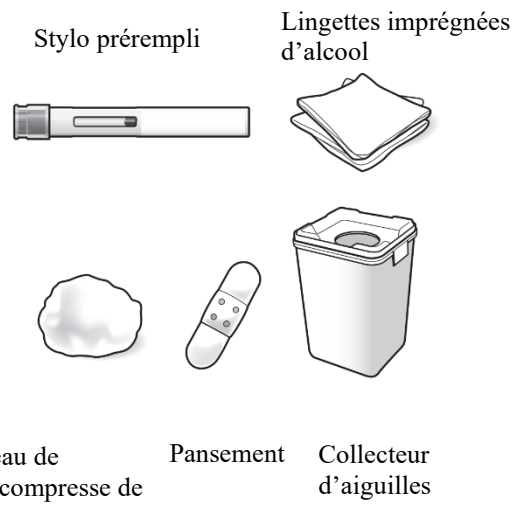
- **Tenir Oczyesa hors de la vue et de la portée des enfants.**

Préparation de l'injection d'Oczyesa

Étape 1. Rassemblez le matériel

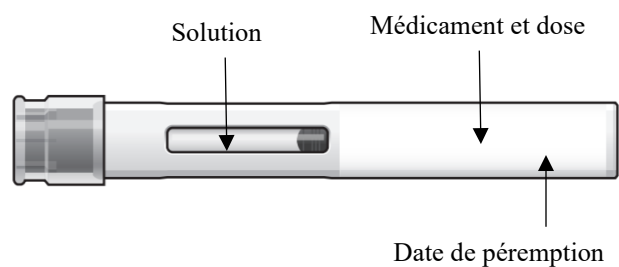
Placez tout le matériel nécessaire pour l'injection sur une surface plane et propre :

- Stylo prérempli d'Oczyesa
- Lingettes imprégnées d'alcool (non fournies)
- Morceau de coton ou compresse de gaze (non fournis)
- Pansement (non fourni)
- Collecteur d'aiguilles (non fourni) (voir étape 10)



Étape 2. Examinez le stylo prérempli d'Oczyesa

- Retirez le sachet de la boîte en carton. Ouvrez le sachet et retirez le stylo prérempli.
- Vérifiez sur l'étiquette que c'est le médicament correct.
- Vérifiez la **date de péremption** indiquée sur la boîte, le sachet ou l'étiquette du stylo prérempli. N'utilisez pas le stylo prérempli d'Oczyesa si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez que la **solution est limpide et de couleur jaunâtre à jaune**. Vous pourrez voir une bulle d'air. C'est normal.
- **N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution est trouble.**



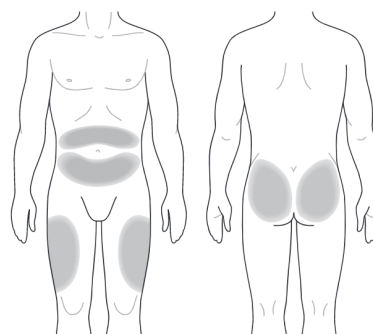
Étape 3. Lavez-vous les mains

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Laissez vos mains sécher complètement.



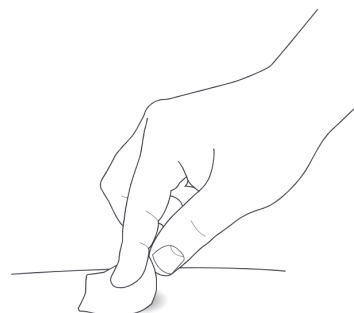
Étape 4. Choisissez le site d'injection

- Choisissez une région pour l'injection (abdomen, cuisse ou fesse). Choisissez un site d'injection dans une région contenant suffisamment de tissu adipeux (couche sous-cutanée). Plusieurs sites d'injection peuvent être utilisés dans chaque région.
- Vous pourrez avoir besoin de l'aide d'une tierce personne ayant été formée à la technique d'injection si vous ne pouvez pas atteindre certaines régions.
- **N'effectuez pas l'injection** dans une zone où la peau est sensible, lésée, ou présente une ecchymose ou une cicatrice.
- **N'effectuez pas l'injection** à un site utilisé récemment dans la région choisie.
- **N'effectuez pas l'injection** dans une zone de 5 cm autour du nombril.



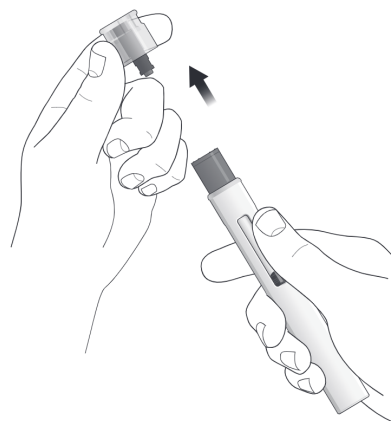
Étape 5. Nettoyez le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec une lingette imprégnée d'alcool.
- Laissez le site d'injection sécher à l'air avant l'injection.
- **Ne touchez pas** la zone nettoyée avant d'effectuer l'injection.



Étape 6. Retirez le capuchon et éliminez-le

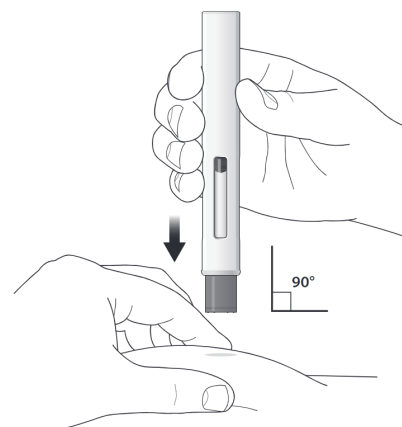
- Tenez le stylo prérempli d'Oczyesa d'une main avec l'embout dirigé vers le haut. De l'autre main, retirez le capuchon en tirant droit. Il peut être nécessaire d'exercer une légère force pour le retirer. Ne tordez pas et ne tournez pas le capuchon.
- **Ne remettez pas le capuchon.** Éliminez immédiatement le capuchon.
- Vous pourrez voir une goutte de liquide à la pointe de l'aiguille. C'est normal.
- **Ne touchez pas** le manchon de protection de l'aiguille et n'appuyez pas dessus. Cela pourrait activer le stylo prérempli.



Injection d'Oczyesa

Étape 7. Préparez-vous à commencer l'injection

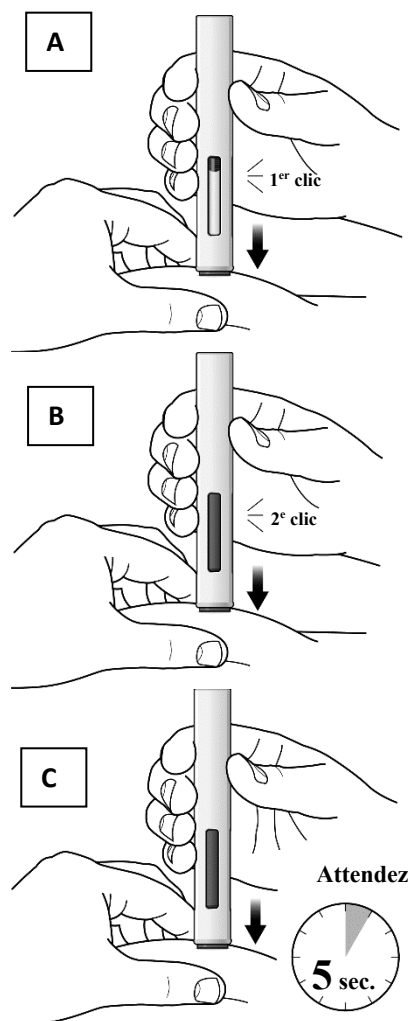
- Pincez et tenez la peau au site d'injection entre votre pouce et vos autres doigts. **Maintenez la peau pincée jusqu'à ce que l'injection soit terminée.**
- De l'autre main, tenez le stylo prérempli de façon à pouvoir voir la fenêtre de contrôle.
- Placez le stylo prérempli en position verticale (à un angle de 90°) à plat contre la peau pincée.



Étape 8. Effectuez l'injection

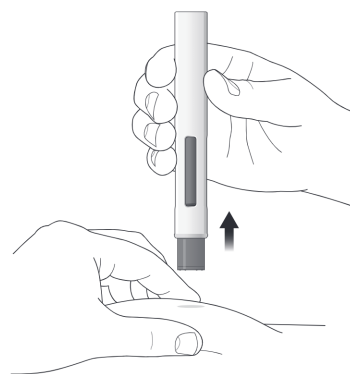
Injectez Oczyesa en suivant les étapes présentées dans les figures A, B et C.

- Appuyez à fond sur le stylo prérempli et maintenez-le contre la peau. Le manchon de protection de l'aiguille glissera vers le haut dans le stylo prérempli.
- Vous entendrez un **premier clic** indiquant que l'injection a débuté.
- Vous verrez le piston descendre à travers la fenêtre de contrôle.
- Continuez à **tenir** le stylo prérempli contre la peau.
- Après avoir entendu le **second clic**, continuez à maintenir le stylo prérempli contre la peau pendant **5 secondes** de plus.
- Vérifiez que la totalité du piston est visible dans la fenêtre de contrôle.



Étape 9. Retirez le stylo prérempli d'Oczyesa

- Retirez le stylo prérempli de la peau. L'injection est maintenant terminée et vous pouvez relâcher la peau pincée.
- L'aiguille reste cachée par le manchon de protection afin d'éviter toute blessure par piqûre.
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. C'est normal. Appliquez un morceau de coton ou une compresse de gaze sur la zone et posez un pansement si nécessaire.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.



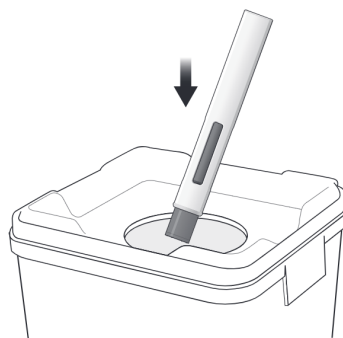
Élimination du stylo prérempli d'Oczyesa

Étape 10. Éliminez le stylo prérempli d'Oczyesa

Jetez (éliminez) le stylo prérempli d'Oczyesa usagé dans un collecteur d'aiguilles immédiatement après utilisation.

Ne jetez pas les stylos préremplis d'Oczyesa avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.



ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES À LA SIMILITUDE ET LA DÉROGATION, PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MÉDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Similitude**

Le CHMP est d'avis que Oczyesa est similaire au médicament orphelin autorisé au sens de l'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.

- **Dérogation**

Le CHMP considère que, conformément à l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000, la dérogation stipulée à l'article 8, paragraphe 3, du même règlement est applicable, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation :

le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour Mycapssa n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantités suffisantes