

1. LEGEMIDLETS NAVN

Octreoanne 10 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Octreoanne 20 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Octreoanne 30 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder oktreotidacetat tilsvarende 10 mg oktreotid.
Hvert hetteglass inneholder oktreotidacetat tilsvarende 20 mg oktreotid.
Hvert hetteglass inneholder oktreotidacetat tilsvarende 30 mg oktreotid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.
Pulver: hvitt til gulaktig hvitt pulver, uten andre partikler.
Væske til injeksjon: klar, fargeløs oppløsning, praktisk talt uten andre partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med akromegali når kirurgisk behandling ikke er hensiktsmessig eller effektivt, eller i interimperioden inntil strålebehandlingen gir full effekt (se pkt. 4.2).

Behandling av pasienter med symptomer forbundet med funksjonelle gastroenteropankreatiske endokrine tumorer, f.eks. karsinoide tumorer som kjennetegnes av karsinoid syndrom (se pkt. 5.1).

Behandling av pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i distale jejunum og ileum ("midgut") eller av ukjent primær opprinnelse, hvor annen opprinnelse enn nedre del av tynntarmen («midgut») er utelukket.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom:

- når sekresjonen ikke normaliseres etter kirurgi og/eller strålebehandling
- hos pasienter hvor kirurgi ikke er egnet
- hos pasienter som har fått strålebehandling, inntil strålebehandling gir effekt

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akromegali

Det anbefales å starte behandlingen med 20 mg Octreoanne hver 4. uke i 3 måneder. Pasienter som behandles med subkutan oktreotid kan starte behandling med Octreoanne dagen etter siste dose med subkutan oktreotid. Påfølgende dosejusteringer bør baseres på serumkonsentrasjon av veksthormon (GH), insulinlignende vekstfaktor 1/somatomedin-C (IGF-1) og kliniske symptomer.

Hos pasienter hvor kliniske symptomer og biokjemiske parametre (GH; IGF-1) ikke er fullt kontrollert i løpet av denne 3-månedersperioden (GH-konsentrasjoner fremdeles over 2,5 mikrogram/l), kan dosen økes til 30 mg hver 4. uke. Dersom GH, IGF-1 og/eller symptomer ikke er fullt kontrollert ved en dose på 30 mg etter 3 måneder, kan dosen økes til 40 mg hver 4. uke.

Hos pasienter hvor GH-konsentrasjoner er konsekvent under 1 mikrogram/l, hvor konsentrasjoner av IGF-1 i serum er normalisert, og der de fleste reversible tegn/symptomer på akromegali har forsvunnet etter 3 måneder med behandling med 20 mg, kan 10 mg Octreoanne gis hver 4. uke. Det anbefales imidlertid, spesielt i denne pasientgruppen, at GH og IGF-1 serumkonsentrasjoner, samt kliniske tegn/symptomer overvåkes nøye for å forsikre seg om at dette er tilfredsstillende kontrollert ved bruk av denne lave dosen med Octreoanne.

Hos pasienter på stabil dose Octreoanne bør GH og IGF-1 vurderes hver 6. måned.

Gastroenteropankreatiske endokrine tumorer

Behandling av pasienter med symptomer forbundet med funksjonelle gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer

Det anbefales å starte behandlingen med 20 mg Octreoanne hver 4. uke. Pasienter som behandles med subkutan oktreotid bør fortsette med den tidligere effektive dosen i 2 uker etter første injeksjon med Octreoanne.

Hos pasienter hvor symptomer og biologiske markører er tilfredsstillende kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen reduseres til 10 mg Octreoanne hver 4. uke.

Hos pasienter hvor symptomer bare er delvis kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen økes til 30 mg Octreoanne hver 4. uke.

Enkelte dager kan symptomer assosiert med gastroenteropankreatiske tumorer øke under behandling med Octreoanne. Det anbefales da tilleggsbehandling med subkutan oktreotid med den dosen som ble brukt før Octreoanne-behandlingen. Dette forekommer hovedsakelig i løpet av de første 2 månedene av behandlingen før terapeutisk konsentrasjon av oktreotid er nådd.

Behandling av pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i distale jejunum og ileum ("midgut") eller med ukjent primær tumorlokalisasjon, hvor annen opprinnelse enn nedre del av tynntarmen («midgut») er utelukket

Anbefalt dose Octreoanne er 30 mg gitt hver 4. uke (se pkt. 5.1). Behandling med Octreoanne for tumorkontroll bør fortsette så lenge det ikke er tumorprogresjon.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

Behandling med Octreoanne bør starte med en dose på 20 mg hver 4. uke i 3 måneder før dosejustering vurderes. Dosen justeres deretter basert på responsen på TSH og tyreoidhormon.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke den totale eksponeringen (AUC) av oktreotid når det ble gitt subkutan. Dosejustering av Octreoanne er derfor ikke nødvendig.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

I en studie med oktreotid gitt som subkutan eller intravenøs injeksjon ble det vist at eliminasjonskapasiteten kan være redusert hos pasienter med levercirrhose, men ikke hos pasienter med fettlever. Ved noen tilfeller av nedsatt leverfunksjon kan derfor dosejustering være nødvendig.

Bruk hos eldre

I en studie med oktreotid gitt subkutan var det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter $\geq$ 65 år. Ingen dosejustering av Octreoanne er derfor nødvendig hos denne pasientgruppen.

Bruk hos barn

Erfaring med bruk av Octreoanne hos barn er begrenset.

Administrasjonsmåte

Octreoanne skal bare gis ved dyp intramuskulær injeksjon. Gjentatte intramuskulære injeksjoner skal settes vekselvis i venstre og høyre glutealmuskel (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Siden veksthormonproduserende tumorer i hypofysen noen ganger kan forstørres og medføre alvorlige komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter), er det viktig at pasientene blir fulgt opp nøye. Hvis symptomer på tumorvekst oppstår, bør alternativ behandling vurderes.

De terapeutiske fordelene ved reduksjon i nivået av veksthormon (GH) og normalisering av insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-1)-konsentrasjonen hos kvinnelige pasienter med akromegali kan potensielt gjenopprette fertilitet. Kvinner i fertil alder bør derfor rådes til å bruke sikker prevensjon hvis nødvendig under behandling med oktreotid (se pkt. 4.6).

Tyreoideafunksjon bør overvåkes hos pasienter som får langtidsbehandling med oktreotid.

Leverfunksjonen bør overvåkes under oktreotidbehandling.

Kardiovaskulærrelaterte hendelser

Vanlige tilfeller av bradykardi er rapportert. Dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer væske- og elektrolyttbalansen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Galleblære og relaterte hendelser

Gallestein er en svært vanlig tilstand under behandling med oktreotid og kan være forbundet med galleblærebetennelse og dilaterte galleganger (se pkt. 4.8). Tilfeller av kolangitt har også blitt rapportert etter markedsføring som en komplikasjon av gallesten hos pasienter som tok oktreotid depotinjeksjon.

Ultralydundersøkelse av galleblæren anbefales før behandling og ca. hver 6. måned under behandling med oktreotid depotinjeksjon.

Glukosemetabolisme

På grunn av den hemmende effekten på frigjøring av veksthormon, glukagon og insulin kan Octreoanne påvirke glukosereguleringen. Postprandial glukosetoleranse kan svekkes. I noen tilfeller, som rapportert for pasienter behandlet med subkutan oktreotid, kan vedvarende hyperglykemi forekomme som resultat av kronisk administrasjon. Hypoglykemi har også vært rapportert.

Hos pasienter med type I diabetes mellitus vil behandling med Octreoanne sannsynligvis påvirke glukosereguleringen, og behovet for insulin kan bli redusert. Hos ikke-diabetikere og hos type II

diabetikere med delvis intakte insulinlagre kan administrasjon av subkutan oktreotid føre til postprandiale økninger i blodsukknivået. Det er derfor anbefalt å overvåke glukosetoleranse og antidiabetikabehandling.

Hos pasienter med insulinom kan oktreotid øke graden og varigheten av en hypoglykemisk effekt. Dette skyldes at oktreotid i større grad hemmer sekresjonen av GH og glukagon enn insulin, samt at den insulinhemmende effekten er av kortere varighet. Disse pasientene krever derfor nøye oppfølging.

Pankreasfunksjon:

Eksokrin pankreasinsuffisiens (EPI) er observert hos noen pasienter som får behandling med oktreotid for gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Symptomer på EPI kan være steatoré, løs avføring, luft i magen og vekttap. Screening og egnet behandling for EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør vurderes for symptomatiske pasienter.

Ernæring

Oktreotid kan endre absorpsjonen av fett fra kostholdet hos enkelte pasienter.

Reduserte vitamin B12-nivåer og unormale Schillings-tester er observert hos noen pasienter som har blitt behandlet med oktreotid. Det anbefales derfor at vitamin B12-nivået måles under behandlingen med Octreoanne hos pasienter som har hatt nedsatt vitamin B12-nivå.

Natriuminnhold

Octreoanne inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan være nødvendig med dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere, eller legemidler som kontrollerer væske- og elektrolyttbalansen når de gis samtidig med Octreoanne (se pkt. 4.4).

Dosejustering av insulin og antidiabetika kan være nødvendig når Octreoanne gis samtidig (se pkt. 4.4).

Det er vist at oktreotid reduserer intestinal absorpsjon av ciklosporin og forsinker absorpsjonen av cimetidin.

Samtidig administrasjon av oktreotid og bromokriptin øker biotilgjengeligheten av bromokriptin.

Et begrenset antall publiserte data indikerer at somatostatinanaloger kan redusere metabolsk clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P-450 enzymer. Denne effekten kan skyldes undertrykkelsen av veksthormon. Da det ikke kan utelukkes at oktreotid kan ha en slik effekt, bør forsiktighet utvises ved bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. quinidin, terfenadin).

Samtidig administrasjon med radioaktive somatostatin analoger

Somatostatin og analoger slik som oktreotid binder kompetitivt til somatostatinreseptorer og kan interferere med effekten av radioaktive somatostatin analoger. Administrasjon av Octreoanne bør unngås i minimum fire uker før administrasjon av lutetium (177 Lu) oksodotreotid, et radiofarmaceutika som binder til somatostatinreseptorer. Dersom det er nødvendig, kan pasientene behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger opptil 24 timer før administrasjonen av lutetium (177 Lu) oksodotreotid.

Etter administrasjonen av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid, kan behandlingen med Octreoanne gjenopptas innen 4-24 timer, og den må avsluttes fire uker før neste administrasjon av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av oktreotid hos gravide kvinner, og i omtrent en tredjedel av tilfellene er utfallet av graviditeten ikke kjent. De fleste rapportene ble mottatt fra bruk av oktreotid etter markedsføring, og mer enn 50 % av de eksponerte graviditetene ble rapportert hos pasienter med akromegali. De fleste kvinnene ble eksponert for oktreotid under første trimester av graviditeten ved doser fra 100-1200 mikrogram/dag av oktreotid subkutan eller 10-40 mg/måned av oktreotid depotinjeksjon. Medfødte abnormaliteter ble rapportert i omtrent 4 % av tilfellene av graviditet der utfallet er kjent. Ingen årsakssammenheng med oktreotid mistenkes i disse tilfellene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forebyggende tiltak bør bruk av Octreoanne under graviditet fortrinnsvis unngås (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om oktreotid utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at oktreotid utskilles i morsmelk. Pasienter bør ikke amme under behandling med Octreoanne.

Fertilitet

Det er ikke kjent om oktreotid har effekt på fertilitet hos mennesker. Sent nedfall av testiklene ble funnet hos hankjønn-avkom fra hunner som ble behandlet under drektighets- og dieperioden. Oktreotid svekket imidlertid ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved doser opptil 1 mg/kg kroppsvekt per dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Octreoanne har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller ved bruk av maskiner dersom de opplever svimmelhet, asteni/fatigue eller hodepine under behandling med Octreoanne.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er rapportert ved behandling med oktreotid inkluderer gastrointestinale sykdommer, nevrologiske sykdommer, sykdommer i lever og galleveier i tillegg til stoffskifte og ernæringsbetingende sykdommer.

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier med oktreotid var diaré, abdominale smerter, kvalme, flatulens, hodepine, gallestein, hyperglykemi og forstoppelse. Andre vanlige rapporterte bivirkninger var svimmelhet, lokalisert smerte, galleslam, unormal tyreoidfunksjon (f.eks. redusert mengde tyreoidestimulerende hormon [TSH], redusert total T4 og redusert fri T4), løs avføring, svekket glukosetoleranse, oppkast, asteni og hypoglykemi.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, er fra kliniske studier med oktreotid:

Bivirkningene (tabell 1) er rangert i henhold til frekvens, med de vanligste bivirkningene først, ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, abdominale smerter, kvalme, forstoppelse, flatulens
Vanlige:	Dyspepsi, oppkast, abdominal oppblåsthet, steatoré, løs avføring, misfarget avføring.
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine.
Vanlige:	Svimmelhet.
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyreoidisme, tyreoidesykdom (f.eks. redusert TSH, redusert total T4 og redusert fri T4).
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige:	Gallestein.
Vanlige:	Galleblærebetennelse, galleslam, hyperbilirubinemi.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hyperglykemi.
Vanlige:	Hypoglykemi, nedsatt glukosetoleranse, anoreksi.
Mindre vanlige:	Dehydrering.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Reaksjoner på injeksjonsstedet.
Vanlige:	Asteni.
Undersøkelser	
Vanlige:	Forhøyede transaminasenivåer.
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Kløe, utslett, alopesi.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné.
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Bradykardi.
Mindre vanlige:	Takykardi.

Etter markedsføring

Spontane bivirkningsrapporter, presentert i tabell 2, er rapportert frivillig, og det er ikke alltid mulig å foreta en pålitelig vurdering av frekvens eller en årsakssammenheng med legemiddeleksponering.

Tabell 2: Bivirkninger fra spontane rapporter

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni.	
Forstyrrelser i immunsystemet	
Anafylaktiske reaksjoner, allergiske-/hypersensitivitetsreaksjoner.	
Hud- og underhudssykdommer	

Urticaria.
Sykdommer i lever og galleveier
Akutt pankreatitt, akutt hepatitt uten kolestase, kolestatisk hepatitt, kolestase, gulsott, kolestatisk gulsott.
Hjertesykdommer
Arytmier.
Undersøkelser
Økte nivåer av alkalisk fosfatase, økte nivåer av gammaglutamyltransferase.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Galleblære og relaterte hendelser

Det har blitt påvist at somatostatinanaloger hemmer galleblærens kontraktilitet og reduserer utskillelse av galle, noe som kan føre til abnormaliteter i galleblæren eller slam. Dannelse av gallestein er rapportert hos 15-30 % av pasientene som behandles med subkutan oktreotid. Insidensen hos den generelle befolkningen (i alderen 40 til 60 år) er ca. 5 til 20 %. Langtidseksponering for oktreotid depotinjeksjon hos pasienter med akromegali eller gastroenteropankreatiske tumorer tyder ikke på at behandling med oktreotid depotinjeksjon øker forekomsten av gallesteindannelse sammenlignet med subkutan behandling. Dersom gallesteindannelse oppstår er den vanligvis asymptomatisk. Symptomatisk gallestein bør behandles med gallesyrer eller kirurgi.

Gastrointestinale sykdommer

I sjeldne tilfeller kan gastrointestinale bivirkninger ligne akutt intestinal obstruksjon med progredierende abdominal distensjon, kraftige epigastriske smerter, abdominal ømhet og stramming. Frekvensen av gastrointestinale bivirkninger vil vanligvis reduseres over tid ved vedvarende behandling.

Hypersensitivitet og anafylaktiske reaksjoner

Hypersensitivitet og allergiske reaksjoner er rapportert etter markedsføring. Når disse reaksjonene oppstår så påvirker de oftest huden, sjeldent munnen og luftveier. Isolerte tilfeller av anafylaktiske reaksjoner er rapportert.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerter, rødhet, blødning, kløe, hevelse eller indurasjon, ble rapportert ofte hos pasienter som fikk oktreotid depotinjeksjon. Disse hendelsene krevde imidlertid ingen klinisk intervensjon i de fleste tilfellene.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Det er ingen holdepunkter for at langvarig behandling med oktreotid har ført til underernæring på grunn av malabsorpsjon, til tross for mulig økt fekal utskillelse av fett.

Pankreatiske enzymer

I svært sjeldne tilfeller har akutt pankreatitt blitt rapportert innen de første timene eller dagene med subkutan oktreotidbehandling og opphørt ved seponering. I tillegg har gallesteinsindusert pankreatitt blitt rapportert hos pasienter under subkutan langtidsbehandling med oktreotid.

Hjertesykdommer

Bradykardi er en vanlig bivirkning ved bruk av somatostatinanaloger. Både hos pasienter med akromegali og pasienter med karsinoid syndrom har det blitt observert EKG-forandringer, som f.eks. forlenget QT, akseforskyvning, tidlig repolarisering, lav spenning, R/S-transisjon, tidlig Rbølgeprogresjon og uspesifikke ST-T-bølgeforandringer. En sammenheng mellom disse hendelsene og oktreotidacetat er ikke fastslått fordi mange av disse pasientene har underliggende hjertesykdommer (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Trombocytopeni er rapportert etter markedsføring. Spesielt under behandling med oktreotid injeksjon (i.v.) hos pasienter med levercirrhose og under behandling med oktreotid depotinjeksjon. Dette er reversibelt etter seponering av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Et begrenset antall utilsiktede overdoser med oktreotid depotinjeksjon er rapportert. Dosene med oktreotid depotinjeksjon varierte fra 100 mg til 163 mg/måned. Den eneste bivirkningen som ble rapportert var hetetokter.

Kreftpasienter behandlet med oktreotid depotinjeksjon-doser opptil 60 mg/måned og opptil 90 mg hver 2. uke har vært rapportert og generelt ble disse dosene tolerert godt. Følgende bivirkninger har imidlertid blitt rapportert: hyppig urinering, fatigue, depresjon, angst og tap av konsentrasjon.

Eventuell overdosering behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Somatostatin og analoger, ATC kode: H01C B02

Virkningsmekanisme

Oktreotid er et syntetisk oktapeptidderivat av naturlig forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske effekter, men med betydelig lengre virkningstid. Det hemmer patologisk økt sekresjon av veksthormon (GH) samt peptider og serotonin produsert i det gastroentero-pankreatiske (GEP)endokrine systemet.

Hos dyr er oktreotid en mer potent hemmer av GH, glukagon og insulinfrigjøring sammenlignet med somatostatin, med større selektivitet for GH og glukagonsuppresjon.

Hos friske frivillige har oktreotid, som somatostatin, vist å hemme:

- frigjøring av GH stimulert av arginin, trening- og insulinindusert hypoglykemi,
- postprandial frigjøring av insulin, glukagon, gastrin, andre peptider i det GEP endokrine systemet, og arginin-stimulert frigjøring av insulin og glukagon,
- tyrotropin-frigjørende hormon (TRH)-stimulert frigjøring av tyreoidestimulerende hormon (TSH).

Til forskjell fra somatostatin hemmer oktreotid GH-sekresjon betydelig mer enn det hemmer insulin, og administrering av oktreotid følges ikke av en "rebound" hypersekresjon av hormoner (dvs. GH hos pasienter med akromegali).

Hos pasienter med akromegali gir Octreoanne, en galenisk formulering av oktreotid som er egnet til gjentatt administrasjon hver 4. uke, jevne og terapeutiske serumkonsentrasjoner av oktreotid. Dette fører til at GH senkes konsekvent og serumkonsentrasjoner av IGF-1 normaliseres hos de fleste pasienter. Oktreotid depotinjeksjon reduserer merkbart kliniske symptomer på sykdommen hos de

fleste pasienter, slik som hodepine, svetting, parestesier, fatigue, osteoartralgi og karpaltunnelsyndrom. Hos tidligere ubehandlede akromegalipasienter med GH-produserende hypofyseadenom førte behandling med oktreotid depotinjeksjon til en reduksjon i tumorvolum på > 20 % hos en signifikant andel (50 %) pasienter.

Hos individuelle pasienter med GH-produserende hypofyseadenom ble det rapportert at oktreotid depotinjeksjon førte til krymping av tumoren (før kirurgi). Kirurgi bør imidlertid ikke forsinkes.

Hos pasienter med funksjonelle tumorer i det gastroenteropankreatiske systemet fører behandling med Octreoskan til kontinuerlig kontroll på symptomer relatert til den underliggende sykdommen. Effekten av oktreotid på ulike typer av gastroenteropankreatiske tumorer er som følger:

Karsinoide tumorer

Administrasjon av oktreotid kan føre til forbedring av symptomer, spesielt rødme og diaré. I mange tilfeller er dette forbundet med et fall i plasmaserotonin og redusert urinutskillelse av 5hydroksyindoleddisyre.

VIPomer

Det biokjemiske kjennetegnet for disse tumorene er overproduksjon av vasoaktivt intestinalpeptid (VIP). I de fleste tilfellene fører administrasjon av oktreotid til lindring av alvorlig sekretorisk diaré som er typisk for tilstanden, og gir dermed økt livskvalitet. Dette følges av en forbedring av assosierte elektrolyttforstyrrelser, f.eks. hypokalemi, som medfører at enteral og parenteral væske- og elektrolytttilførsel kan avsluttes. Hos noen pasienter antyder tomografiscanning nedsatt progresjon eller stopp i progresjonen av tumoren, eller til og med tumorkrymping, spesielt ved hepatiske metastaser. Klinisk forbedring er vanligvis forbundet med en reduksjon i VIP-nivåer i plasma, som kan komme innenfor det normale referanseområdet.

Glukagonomer

Administrasjon av oktreotid fører i de fleste tilfeller til vesentlig forbedring av nekrolytisk vandrende utslett som kjennetegner tilstanden. Effekten av oktreotid på mild diabetes mellitus som ofte opptrer er ikke tydelig, og vil vanligvis ikke føre til en reduksjon i insulinbehovet eller orale hypoglykemiske legemidler. Oktreotid fører til bedring av diaré, og dermed vektøkning hos berørte pasienter. Selv om administrasjon av oktreotid ofte fører til en umiddelbar reduksjon i glukagonnivåer i plasma, opprettholdes vanligvis ikke reduksjonen over en lengre administrasjonsperiode, til tross for fortsatt symptomforbedring.

Gastrinomer/Zollinger-Ellison syndrom

Behandling med protonpumpehemmere eller H₂-reseptorblokkere kontrollerer vanligvis overproduksjon av magesyre. Diaré, som også er et fremtredende symptom, vil imidlertid muligens ikke lindres tilstrekkelig av protonpumpehemmere eller H₂-reseptorblokkere. Octreoskan kan bidra til å ytterligere redusere overproduksjon av magesyre og forbedre symptomer, inkludert diaré, ved at det hos noen pasienter senker forhøyede gastrinnivåer.

Insulinomer

Administrasjon av oktreotid produserer et fall i sirkulerende immunreaktivt insulin. Hos pasienter med tumorer som kan opereres kan oktreotid bidra til å gjenopprette og vedlikeholde normoglykemi preoperativt. Hos pasienter med inoperable benigne eller maligne tumorer kan glykemisk kontroll forbedres uten samtidig vedvarende reduksjon i sirkulerende insulinnivå.

Avanserte nevroendokrine tumorer i nedre del av tynntarmen ("midgut") eller med ukjent primær tumorlokalisasjon, hvor annen opprinnelse enn nedre del av tynntarmen er utelukket

En fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (PROMID) viste at oktreotid depotinjeksjon hemmer tumorvekst hos pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i

mellomtarm ("midgut"). Åttifem pasienter ble randomisert til å få 30 mg oktreotid depotinjeksjon hver 4. uke (n=42) eller placebo (n= 43) i 18 måneder, eller inntil tumorprogresjon eller død.

De viktigste inklusjonskriteriene var: behandlingsnaive, histologisk bekreftede, lokalt inoperable eller metastaserende veldifferensierte, funksjonelt aktive eller inaktive nevroendokrine tumorer/karsinomer med primær tumorlokalisasjon i nedre del av tynntarmen («midgut»), eller hvor lokalisasjon er ukjent, men nedre del av tynntarmen («midgut») antas å være primær tumorlokalisasjon og primærtumor i pankreas, bryst eller andre steder er utelukket.

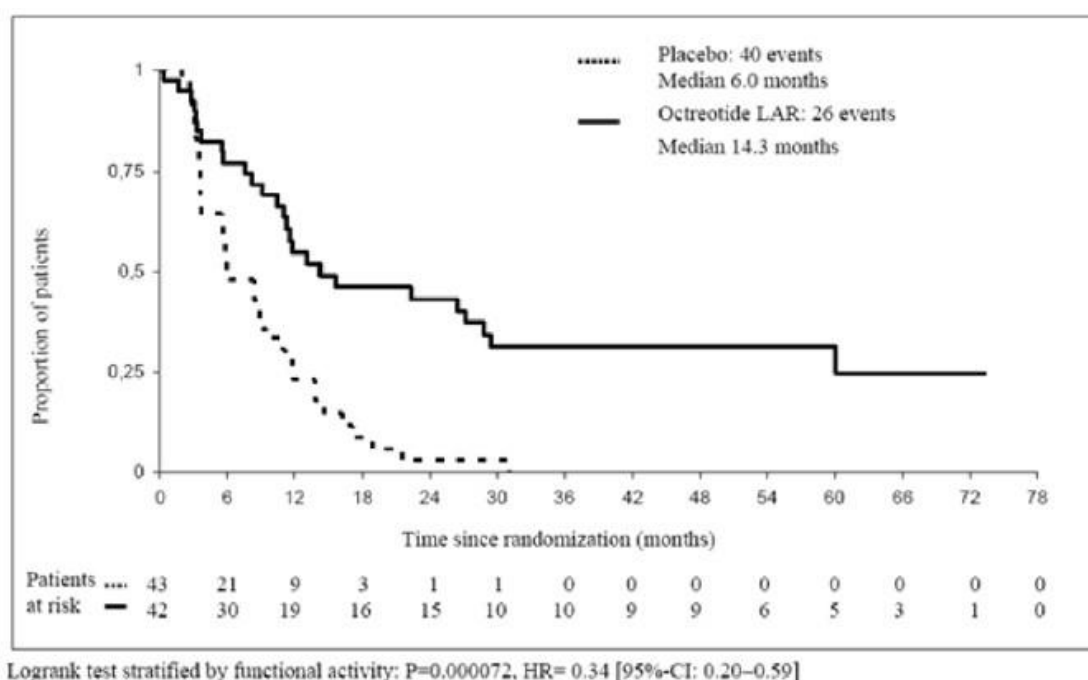
Det primære endepunktet var tid til tumorprogresjon eller tumorrelatert død (TTP).

I analysen av "intent-to-treat"-populasjonen (ITT) (alle randomiserte pasienter), ble det sett 26 og 41 progresjoner eller tumor-relaterte dødsfall i henholdsvis oktreotid depotinjeksjon- og placebogruppen (HR = 0,32; 95 % KI, 0,19 til 0,55; p-verdi =0,000015).

I analysen av den konservative ITT (cITT)-populasjonen, hvor 3 pasienter ble sensurert ved randomisering, ble 26 og 40 progresjoner eller tumorrelaterte dødsfall observert i henholdsvis oktreotid depotinjeksjon- og placebogruppen (HR=0,34; 95 % KI, 0,20 til 0,59; p-verdi =0,000072; Fig 1). Median tid til tumorprogresjon var 14,3 måneder (95 % KI, 11,0 to 28,8 måneder) i gruppen som fikk oktreotid depotinjeksjon og 6,0 måneder (95 % KI, 3,7 til 9,4 måneder) i placebogruppen.

I analysen av per protokoll-populasjonen (PP), hvor ytterligere pasienter ble sensurert ved slutten av studiebehandling, var tumorprogresjon eller tumorrelaterte dødsfall observert hos 19 og 38 mottagere som fikk henholdsvis oktreotid depotinjeksjon og placebo (HR = 0,24; 95 % KI, 0,13 til 0,45; p-verdi =0,0000036).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer av TTP som sammenligner Sandostatin LAR med placebo (konservativ ITT-populasjon)



Tabell 3 TTP-resultater for analysepopulasjoner

	TTP-hendelser	Median TTP måneder [95 % K.I.]	HR [95 % K.I.] p-
--	---------------	--------------------------------	-------------------

	oktreotid depotinjeksjon	Placebo	oktreotid depotinjeksjon	Placebo	verdi*
ITT	26	41	NR Placebo: 40 hendelser Median 6,0 måneder Sandostatin LA 26 hendelser 6,0	NR	0,32 [95 % KI, 0,19 til ,55] 0 0 000015 P=
ci ITT	26	40	14, Median 14,3 3 [9 til 5 % KI, 11,0 28,8]	[95 % KI, 3,7 til 9,4]	0,34 % KI, 0,20 ,59] [95 ,000072 til 0 P=(
PP Andel pasienter	19	38	NR	NR	0,24 [95 % KI, 0,13 til 0,45] P=0,0000036
NR=i ikke rapportert; HR=hasard ratio; TTP=tid til tumorprogresjon; ITT="intention to treat"; ITT= konservativ ITT; PP=per protokoll Logrank-test stratifisert av funksjonell aktivitet					

Behandlingseffekt var lik hos pasienter med funksjonelt aktive (HR = 0,23; 95 % KI, 0,09 til 0,57) og Tid etter randomisering (måneder) inaktive tumorer (HR = 0,25; 95 % KI, 0,10 til 0,59). Pasienter utsatt for

Etter 6 måneders behandling ble stabil sykdom observert hos 67 % av pasientene i risiko oktreotid Logrank-test stratifisert for funksjonell aktivitet: p=0,000072, HR= 0,34 [95 % CI 0,20-0,59] depotinjeksjon-gruppen og 37 % av pasientene i placebogruppen.

Basert på den betydelige kliniske nytten av oktreotid depotinjeksjon som ble observert i denne forhåndsplanlagte interimanalysen, ble rekrutteringen stoppet.

Sikkerheten til oktreotid depotinjeksjon i denne studien var i overenstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

En intramuskulær injeksjon hver 4. uke med oktreotid depotinjeksjon har vist å undertrykke forhøyede tyreoidhormoner, normalisere TSH og forbedre kliniske tegn og symptomer på hypertyreoidisme hos pasienter med TSH-produserende adenom. Behandlingseffekt av oktreotid depotinjeksjon viste statistisk signifikans sammenlignet med baseline etter 28 dager og behandlingseffekt vedvarte i opptil 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkelt intramuskulær injeksjon av oktreotid depotinjeksjon når serumkonsentrasjonen av oktreotid en forbigående topp innen 1 time, etterfulgt av en gradvis reduksjon til et lavt, ikke målbart, oktreotidnivå innen 24 timer. Etter denne initiale toppen på dag 1, vil oktreotid holde seg på et subterapeutisk nivå hos de fleste pasientene de neste 7 dagene. Deretter øker oktreotidkonsentrasjonen igjen, og når en plåkonsentrasjon omkring dag 14 som holder seg relativt

konstant de neste 3 til 4 ukene. Toppnivået på dag 1 er lavere enn nivåene under platåfasen og ikke mer enn 0,5 % av total legemiddelfrigjøring skjer dag 1. Etter omkring dag 42 reduseres oktreotidkonsentrasjonen sakte samtidig med endelig nedbrytning av polymer-matriksen som utgjør legemiddelformen.

Hos pasienter med akromegali er platåkonsentrasjoner av oktreotid etter en enkeltdose på 10 mg, 20 mg eller 30 mg oktreotid depotinjeksjon henholdsvis 358 ng/l, 926 ng/l og 1710 ng/l. Steady-state serumkonsentrasjoner av oktreotid som nås etter 3 injeksjoner gitt hver 4. uke, er ca. 1,6 til 1,8 ganger høyere med mengder på 1557 ng/l og 2384 ng/l etter multiple injeksjoner med henholdsvis 20 mg og 30 mg oktreotid depotinjeksjon.

Hos pasienter med karsinoide tumorer var gjennomsnittlig (og median) steady-state serumkonsentrasjoner av oktreotid etter flere injeksjoner med 10 mg, 20 mg og 30 oktreotid depotinjeksjon gitt hver 4. uke også økt lineært med dose og var henholdsvis 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l og 3928 (3010) ng/l.

Ingen akkumulering av oktreotid utover hva som forventes fra overlappende frigjøringsprofiler oppstod over en varighet på opptil 28 månedlige injeksjoner med oktreotid depotinjeksjon.

Distribusjon og biotransformasjon

Den farmakokinetiske profilen av oktreotid etter injeksjon med oktreotid depotinjeksjon reflekterer frigjøringsprofilen fra polymer-matriksen og nedbrytningen av denne. Med det samme oktreotid frigjøres til den systemiske sirkulasjonen distribueres den i henhold til dens kjente farmakokinetiske egenskaper, som beskrevet for subkutan administrasjon. Distribusjonsvolumet av oktreotid ved steady-state er 0,27 l/kg og total kropps Clearance er 160 ml/min. Plasmaproteinbinding er 65 % og i all hovedsak er legemidlet ikke bundet til blodceller.

Farmakokinetiske data med begrenset blodprøvetaking fra pediatriske pasienter med hypotalamisk overvekt, i alderen 7-17 år, som fikk oktreotid depotinjeksjon 40 mg én gang per måned viste gjennomsnittlige oktreotid «trough» plasmakonsentrasjoner på 1395 ng/l etter den første injeksjonen og 2973 ng/l ved steady-state. Stor individuell variasjon ble observert.

Steady-state «trough»-konsentrasjoner av oktreotid korrelerte ikke med alder og BMI, men var moderat korrelert med kroppsvekt (52,3-133 kg) og var signifikant forskjellig mellom mannlige og kvinnelige pasienter, dvs. ca. 17 % høyere hos kvinnelige pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med akutt og gjentatt dosetoksikologi, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi avdekket ingen spesielle sikkerhetsmessige bekymringer for mennesker.

Reproduksjonsstudier avdekket ingen tegn på teratogen, embryo/føtal eller andre reproduksjonseffekter hos dyr som fikk parenterale doser på opptil 1 mg/kg/dag av oktreotid. Noe retardasjon av fysiologisk vekst ble sett hos rotteavkom, men dette var forbigående og forklarlig ved GH-hemming frembrakt av overdreven farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Ingen spesifikke studier ble utført på juvenile rotter. I pre- og postnatale utviklingsstudier ble redusert vekst og modning observert i F1-avkom hvor mor fikk oktreotid under hele graviditet- og dieperioden. Forsinket nedfall av testiklene ble observert hos F1-avkom av hankjønn, men fertiliteten til disse F1rotteungene forble normal. Observasjonene nevnt ovenfor var dermed forbigående og vurdert til å være en konsekvens av GH-hemming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver (hetteglass):

Poly (DL-laktid-ko-glykolid)

Mannitol (E 421)

Oppløsningsvæske (ferdigfylt sprøyte):

Karmellosenatrium

Mannitol (E 421)

Poloksamer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Legemidlet skal ikke oppbevares etter rekonstituering (skal brukes umiddelbart).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Octreotid kan oppbevares ved høyst 25 °C den dagen det skal injiseres.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oktreotid 10 mg: Hver eske inneholder ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske og én fargeløs ferdigfylt sprøyte av glass med 2 ml oppløsningsvæske. Hetteglasset er lukket med en gummipropp (klorobutylgummi) og er forseglet med en hette i aluminium med en mørkeblå avrivningsflik, mens sprøyten er lukket med en beskyttelseshette og en stempelpropp (bromobutylgummi). Hetteglasset og sprøyten er pakket sammen med én hetteglassadapter og én sikkerhetskanyle i en plastikkese.

Pakninger med én eller tre esker er tilgjengelige.

Oktreotid 20 mg: Hver eske inneholder ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske og én fargeløs ferdigfylt sprøyte av glass med 2 ml oppløsningsvæske. Hetteglasset er lukket med en gummipropp (klorobutylgummi) og er forseglet med en hette i aluminium med en oransje avrivningsflik, mens sprøyten er lukket med en beskyttelseshette og en stempelpropp (bromobutylgummi). Hetteglasset og sprøyten er pakket sammen med én hetteglassadapter og én sikkerhetskanyle i en plastikkese.

Pakninger med én eller tre esker er tilgjengelige.

Oktreotid 30 mg: Hver eske inneholder ett hetteglass med pulver injeksjonsvæske og én fargeløs ferdigfylt sprøyte av glass med 2 ml oppløsningsvæske. Hetteglasset er lukket med en gummipropp (klorobutylgummi) og er forseglet med en hette i aluminium med en mørkerød avrivningsflik, mens

sprøyten er lukket med en beskyttelseshette og en stempelpropp (bromobutylgummi). Hetteglasset og sprøyten er pakket sammen med én hetteglassadapter og én sikkerhetskanyle i en plastikkleske.

Pakninger med én eller tre esker er tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

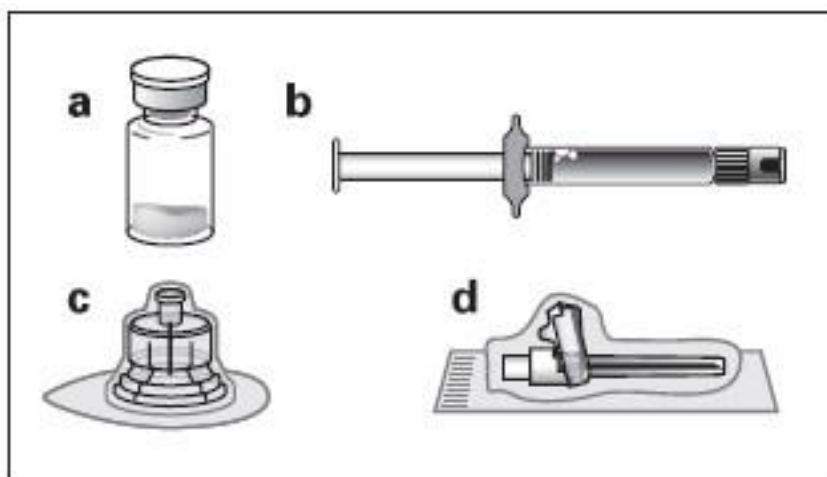
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Veiledning for tilberedning og intramuskulær injeksjon av Octreoanne

KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR INJEKSJON

Injeksjonssettet inneholder:



- a. Ett hetteglass med Octreoanne pulver
- b. Én ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske til rekonstituering
- c. Én hetteglassadapter til bruk ved rekonstituering av legemidlet
- d. Én sikkerhetskanyle

For å sikre en fullstendig rekonstituering av Octreoanne før dyp intragluteal injeksjon, må instruksjonene som angis nedenfor følges nøye.

Det er 3 kritiske punkter ved rekonstituering av Octreoanne. **Dersom dette ikke følges kan det føre til at legemidlet ikke avgis slik det skal.**

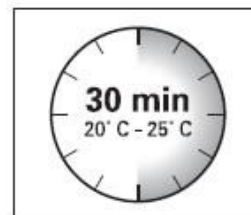
- **Injeksjonssettet må holde romtemperatur.** Ta injeksjonssettet ut av kjøleskapet og la det stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.
- Etter tilsetning av oppløsningsvæsken, **sørg for at pulveret er fullstendig fuktet** ved å la hetteglasset stå i 5 minutter.
- Etter fukting, **rist hetteglasset moderat** i vannrett posisjon i minst 30 sekunder **til en jevn suspensjon er dannet.** Octreoanne suspensjon skal kun tilberedes **umiddelbart** før administrasjon.

Octreoanne skal kun administreres av helsepersonell med tilstrekkelig opplæring.

Trinn 1

- Ta Octreoanne injeksjonssett ut fra kjøleskapet.

OBS: Det er viktig å starte rekonstitueringsprosessen først etter at injeksjonssettet har nådd romtemperatur. La settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.



Merk: Injeksjonssettet kan settes tilbake i kjøleskapet ved behov.

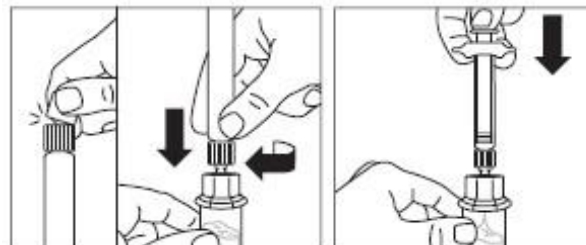
Trinn 2

- Fjern plastlokket fra hetteglasset og rengjør gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.
- Ta av blisterfilmen og ta hetteglassadapteren ut av pakningen ved å gripe mellom den hvite luer-hetten og den nedre delen. **IKKE** ta noe sted på endene av adapteren.
- Sett hetteglasset på en rett overflate. Plasser hetteglassadapteren på toppen av hetteglasset og skyv den helt ned slik at den klikker på plass, bekreftet av et hørbart "klikk".
- Rengjør tuppen på hetteglassadapteren med en spritserviett.



Trinn 3

- Fjern den glatte hvite hetten fra den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske og skru sprøyten på hetteglassadapteren.
- Trykk forsiktig stempelet helt ned for å overføre all oppløsningsvæske over i hetteglasset.



Trinn 4

OBS: Det er viktig å la hetteglasset stå i 5 minutter for å sikre at oppløsningsvæsken har fuktet pulveret fullstendig. Merk: Det er normalt at stempelet beveger seg oppover siden det kan være et lite overtrykk i hetteglasset.

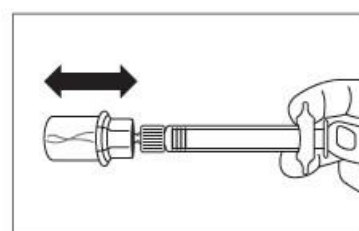
- På dette tidspunkt skal pasienten forberedes for injeksjonen.



Trinn 5

- Etter fuktingsperioden, press stempelet helt ned i bunnen av sprøyten igjen.

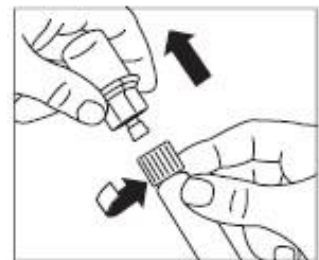
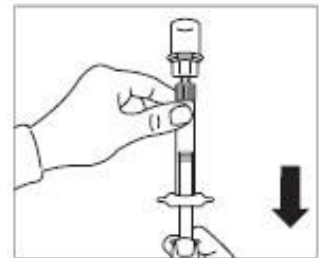
OBS: Hold stempelet nede og rist hetteglasset **moderat** i vannrett posisjon i **minst 30 sekunder** slik at pulveret er fullstendig suspendert (jevn, melkeaktig suspensjon). **Gjenta moderat risting i 30 sekunder**



til hvis pulveret ikke er fullstendig suspendert.

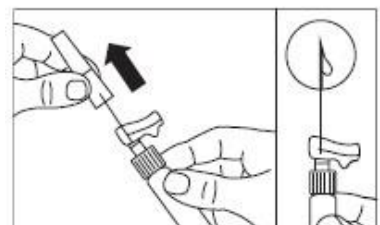
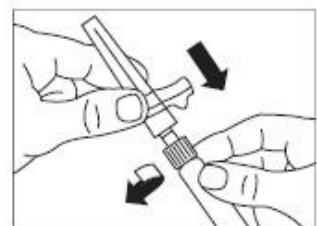
Trinn 6

- Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, trekk stempelet sakte tilbake og trekk hele innholdet fra hetteglasset inn i sprøyten.
- Skru sprøyten av hetteglassadapteren.



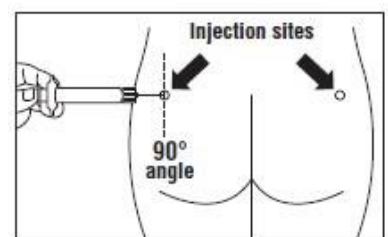
Trinn 7

- Klargjør injeksjonsstedet med en spritserviett.
- Skru sikkerhetskanylen på sprøyten.
- Hvis umiddelbar administrering blir forsinket må sprøyten forsiktig **ristes på nytt** for å sikre at suspensjonen er jevn og melkeaktig.
- Trekk beskyttelseshetten rett av kanylen.
- Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne synlige luftbobler og press dem ut av sprøyten.
- Gå **umiddelbart** videre til trinn 8 for administrering til pasienten. Eventuelle forsinkelser gir risiko for sedimentering.



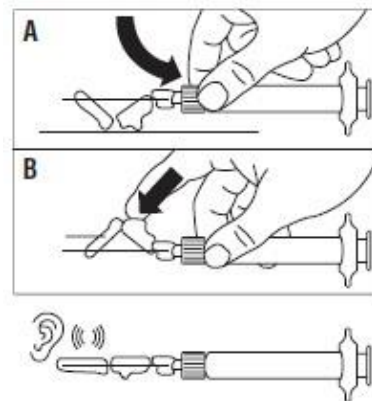
Trinn 8

- Octreotide må kun gis som dyp intramuskulær injeksjon, **ALDRI** intravenøst.
- Stikk kanylen helt inn i den høyre eller venstre setemuskelen med nålen i en 90 graders vinkel fra huden.
- Trekk stempelet langsomt tilbake for å sjekke at ingen blodårer er truffet (dersom dette skjer skal injeksjonsstedet endres).
- Ved bruk av **konstant trykk**, press stempelet inn til sprøyten er tom. Trekk kanylen ut fra injeksjonsstedet og aktiver sikkerhetsbeskyttelsen (som vist under **trinn 9**).



Trinn 9

- Aktiver kanylens sikkerhetsbeskyttelse ved hjelp av en av de to metodene nevnt under:
 - enten ved å trykke den hengslede delen av sikkerhetsbeskyttelsen ned mot et hardt underlag (figur A) - eller ved å presse den hengslede delen fremover med pekefingeren din (figur B)
- Sikkerhetsmekanismen er korrekt aktivert når du hører et "klikk". • Merk: Noter injeksjonssted i pasientens journal og **skift injeksjonssted månedlig**.
- Kast sprøyten umiddelbart (i en kanyleboks).



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 17-11972
20 mg: 17-11973
30 mg: 17-11974

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. juni 2019
Dato for siste fornyelse: 15. april 2024

10. OPPDATERINGSDATO

05.02.2024