

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octreotide Teva 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Octreotide Teva 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Octreotide Teva 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller oktreotidacetat motsvarande 10 mg oktreotid
Varje injektionsflaska innehåller oktreotidacetat motsvarande 20 mg oktreotid
Varje injektionsflaska innehåller oktreotidacetat motsvarande 30 mg oktreotid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.
Pulver: Vitt till benvitt pulver, fritt från främmande partiklar.
Spädningsvätska: Klar, färglös lösning, i stort sett fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimspenoden till dess strålbehandling fått full effekt (se avsnitt 4.2).

Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom (se avsnitt 5.1).

Behandling av patienter med avancerade neuroendokrina tumörer utgående från midgut eller av okänd primär lokalisering där tumör av icke-midguttyp har uteslutits.

Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom:

- när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling;
- hos patienter för vilka kirurgi är olämplig;
- hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

Det rekommenderas att starta behandling med 20 mg Octreotide Teva med 4-veckors intervall i 3 månader. Patienter på behandling med s.c. oktreotid kan starta behandling med Octreotide Teva dagen efter den sista dosen av s.c. oktreotid. Efterföljande dosjustering bör baseras på koncentrationer av tillväxthormon och insulinliknande tillväxtfaktor 1/somatomedin C (IGF-1) i serum och kliniska symptom.

För patienter hos vilka kliniska symptom och biokemiska parametrar (GH; IGF-1) inte är fullt kontrollerade (GH koncentrationer fortfarande över 2,5 mikrogram/l) inom denna 3-månaders period, kan dosen ökas till 30 mg var 4:e vecka. Om GH, IGF-1, och/eller symptom inte är adekvat kontrollerade efter 3 månader med en dos på 30 mg, kan dosen ökas till 40 mg var 4:e vecka.

För patienter med GH-koncentrationer konstant under 1 mikrogram /l vars IGF-1 serumkoncentrationer normaliserats och där merparten av de reversibla tecknen/symptomen på akromegali har försvunnit efter 3 månaders behandling med 20 mg, kan 10 mg Octreotide Teva administreras var 4:e vecka. I synnerhet i denna grupp av patienter med låg dos av Octreotide Teva rekommenderas dock noggrann övervakning av adekvat kontroll av serum GH och IGF-1 koncentrationer och kliniska tecken/symptom.

För patienter på en stabil dos av Octreotide Teva ska bestämning av GH och IGF-1 göras var 6:e månad.

Gastro-entero-pankreatiska endokrina tumörer

Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastro-entero-pankreatiska neuroendokrina tumörer

Det rekommenderas att starta behandlingen med administrering av 20 mg Octreotide Teva med 4-veckors intervall. Patienter på behandling med s.c. oktreotid bör fortsätta med den effektiva dosen under 2 veckor efter den första injektionen av Octreotide Teva.

För patienter där symptom och biologiska markörer är välkontrollerade efter 3 månaders behandling, kan dosen sänkas till 10 mg Octreotide Teva var 4:e vecka.

För patienter hos vilka symptomen endast delvis är kontrollerade efter 3 månaders behandling, kan dosen ökas till 30 mg Octreotide Teva var 4:e vecka.

Tilläggsbehandling med s.c. oktreotid med samma dos som användes före behandlingen med Octreotide Teva rekommenderas för dagar när symptom associerade med gastro-entero-pankreatiska tumörer ökar under pågående behandling med Octreotide Teva. Detta kan förekomma främst under de första 2 månaderna av behandlingen innan terapeutiska koncentrationer av oktreotid uppnåts.

Behandling av patienter med avancerade neuroendokrina tumörer av midgut eller okänd primär lokalisering där tumörer av icke-midguttyp har uteslutits

Den rekommenderade dosen av Octreotide Teva är 30 mg givet var 4:e vecka (se avsnitt 5.1). Behandling med Octreotide Teva för tumörkontroll bör fortgå under frånvaro av tumörprogression.

Behandling av TSH-producerande adenom

Behandling med Octreotide Teva bör starta på en dos om 20 mg var 4:e vecka under 3 månader innan dosjustering övervägs. Dosen justeras därefter baserat på TSH och tyreoidahormon respons.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreotid administrerat som s.c. Därför är dosjustering av Octreotide Teva inte nödvändig.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

I en studie på oktreotid administrerat s.c. och i.v. visades att utsöndringskapaciteten kan minska hos patienter med levercirrhos, men inte hos patienter med fettlever. I vissa fall kan patienter med nedsatt leverfunktion behöva dosjustering.

Användning hos äldre

I en studie på oktreotid administrerat s.c. var ingen dosjustering för patienter ≥ 65 år nödvändig. Därför krävs ingen dosjustering av Octreotide Teva i denna grupp av patienter.

Användning hos barn

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Octreotide Teva till barn.

Administreringsätt

Octreotide Teva får endast ges som djup intramuskulär injektion. Vid upprepade intramuskulära injektioner alterneras mellan höger och vänster glutealmuskel (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Eftersom tillväxthormonproducerande hypofystumörer ibland kan expandera och orsaka allvarliga komplikationer (t.ex. synfältsdefekter), är det viktigt att alla patienter kontrolleras noggrant. Om tecken på tumörexansion uppträder är alternativ behandling tillrådlig.

Som en följd av behandlingen kan en sänkning av tillväxthormonnivån (GH) och normalisering av koncentrationen av insulinliknande tillväxtfaktor 1(IGF-1) leda till att fertiliteten hos kvinnliga patienter med akromegali eventuellt återställs. Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska, om det är nödvändigt, rådas att använda en säker preventivmetod under behandling med oktreotid (se avsnitt 4.6).

Sköldkörtelfunktionen bör övervakas hos patienter som långtidsbehandlas med oktreotid.

Leverfunktionen bör övervakas under behandling med oktreotid.

Hjärt-kärlrelaterade händelser

Vanliga fall av bradykardi har rapporterats. Dosjustering kan vara nödvändig för läkemedel som betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans (se avsnitt 4.5).

Gallblåsan och relaterade händelser

Gallsten är en mycket vanlig händelse under behandling med oktreotid och kan vara associerad med kolecystit och gallgångsdilatation (se avsnitt 4.8). Därutöver har fall av gallvägsinflammation rapporterats som en komplikation till gallsten hos patienter som behandlats med oktreotid depotinjektion efter godkännandet för försäljning.

Ultraljudsundersökning av gallblåsan före behandling och vid ca 6-månaders intervall under pågående behandling med oktreotid depotinjektion rekommenderas.

Glukosmetabolism

På grund av dess hämmande verkan på tillväxthormon, glukagon och insulinfrisättning, kan Octreotide Teva påverka glukosregleringen. Glukostoleransen efter måltid kan försämrats. Som rapporterats hos patienter som behandlats med s.c. oktreotid, kan i vissa fall ett tillstånd av ihållande hyperglykemi induceras som en följd av kronisk administration. Hypoglykemi har också rapporterats.

Hos patienter med samtidig typ-I diabetes mellitus påverkar Octreotide Teva sannolikt glukosregleringen och insulinbehovet kan minska. Administrering av oktreotid s.c. till icke-diabetiker och typ-II diabetiker med delvis intakta insulinreserver kan resultera i en höjning av insulinnivån efter måltid. Det rekommenderas därför att övervaka glukostolerans och diabetesbehandling.

Hos patienter med insulinom kan oktreotid på grund av dess större relativa potens för att hämma utsöndringen av GH och glukagon än den hos insulin och på grund av den kortare varaktigheten av dess hämmande effekt på insulin, öka djupet och förlänga varaktigheten av glykemi. Dessa patienter bör kontrolleras noga.

Bukspottkörtelns funktion

Exokrin pankreasinsufficiens (EPI) har observerats hos vissa patienter som fått oktreotid-behandling mot gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer. Symtomen på EPI kan omfatta fettinnehållande diarré, lös avföring, uppsvälld buk och viktninskning. Screening och lämplig behandling av EPI enligt kliniska riktlinjer bör övervägas hos symtomatiska patienter.

Nutrition

Oktreotid kan förändra absorptionen av fett från föda hos vissa patienter.

Sänkta vitamin B₁₂-nivåer och onormalt Schillings test har observerats hos vissa patienter som får behandling med oktreotid. Kontroll av vitamin B₁₂-nivå rekommenderas under behandling med Octreotide Teva hos patienter som tidigare har haft vitamin B₁₂-förlust.

Natriuminnehåll

Octreotide Teva innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dosjustering av läkemedel såsom betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Octreotide Teva (se avsnitt 4.4).

Dosjustering av insulin och diabetesläkemedel kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Octreotide Teva (se avsnitt 4.4).

Oktreotid har visat sig minska intestinal absorption av ciklosporin och försena absorptionen av cimetidin.

Samtidig administrering av oktreotid och bromokriptin ökar biotillgängligheten hos bromokriptin.

Begränsade publicerade data antyder att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance hos substanser som metaboliseras av cytokrom P450-enzym, vilket kan bero på inhibering av tillväxthormon. Eftersom det inte kan uteslutas att oktreotid har denna effekt, bör därför samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har lågt terapeutiskt index (t.ex. kinidin, terfenadin) ske med försiktighet.

Samtidig användning med radioaktiva somatostatinanaloger

Somatostatin och dess analoger, såsom oktreotid, binder kompetitivt till somatostatinreceptorer och kan påverka effekten av radioaktiva somatostatinanaloger. Administrering av Octreotide Teva ska undvikas under minst 4 veckor innan administrering av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid, ett radioaktivt läkemedel som binder till somatostatinreceptorer. Vid behov kan patienter behandlas med kortverkande somatostatinanaloger fram till 24 timmar innan administreringen av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid.

Efter administrering av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid kan behandling med Octreotide Teva återupptas inom 4 till 24 timmar och ska avbrytas igen 4 veckor före nästa administrering av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av oktreotid i gravida kvinnor och i cirka en tredjedel av fallen är utfallet av graviditeten okänd. Majoriteten av rapporterna inkom efter godkännandet för försäljning av oktreotid och mer än 50 % av antalet exponerade graviditeter rapporterades hos patienter med akromegali. De flesta av kvinnorna exponerades under

första trimestern av graviditeten för doser från 100-1200 mikrogram oktreotid s.c./dag eller 10-40 mg/månad av oktreotid långverkande injektion. Medfödda anomalier rapporterades i ca 4 % av fallen för vilka utfallet av graviditeten är känd. Inget orsakssamband med oktreotid misstänks i dessa fall.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av Octreotide Teva under graviditet (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om oktreotid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier visar att oktreotid passerar över i modersmjolk hos djur. Patienter ska inte amma under behandling med Octreotide Teva.

Fertilitet

Det är okänt om oktreotid påverkar fertiliteten hos människa. Sen nedstigning av testiklarna förekom hos avkomor till honor som behandlats under graviditet och amning. Oktreotid försämrade dock inte fertiliteten hos han- och honrättor vid doser upp till 1 mg/kg kroppsvikt per dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octreotide Teva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner om de upplever yrsel, asteni/trötthet, eller huvudvärk under behandling med Octreotide Teva.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med oktreotid omfattar gastrointestinala rubbningar, rubbningar av nervsystemet, hepatobiliära rubbningar samt metabolism- och näringsrubbningar.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska provningar med oktreotid var diarré, buksmärta, illamående, gasbildning, huvudvärk, gallsten, hyperglykemi och förstoppning. Andra vanliga biverkningar är yrsel, smärta vid injektionsstället, gallblåseslam, tyreoidadysfunktion (t.ex. sänkt tyreoidestimulerande hormon (TSH), sänkt totalt T4 och sänkt fritt T4), lös avföring, nedsatt glukostolerans, kräkningar, asteni och hypoglykemi.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, listade i tabell 1, har summerats från kliniska studier med oktreotid:

Biverkningarna (tabell 1) är indelade efter frekvens under respektive rubrik, de mest frekventa först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), inkluderande enstaka rapporter. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna rankade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, buksmärta, illamående, förstoppning, gasbildning.
Vanliga:	Dyspepsi, kräkningar, uppblåsthet i buken, steatorré, lös avföring, missfärgad avföring.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Yrsel.

Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreos, tyreoidearubbning (t.ex. sänkt TSH, sänkt total T4 och sänkt fritt T4).
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Gallsten.
Vanliga:	Kolecystit, gallblåseslam, hyperbilirubinemi.
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperglykemi.
Vanliga:	Hypoglykemi, nedsatt glukostolerans, anorexi.
Mindre vanliga:	Dehydrering.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktioner vid injektionsstället.
Vanliga:	Asteni.
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda transaminasnivåer.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Klåda, utslag, håravfall.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné.
Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi.
Mindre vanliga:	Takykardi.

Efter godkännandet för försäljning

Spontanrapporterade biverkningar, redovisas i tabell 2, rapporteras frivilligt och det är inte alltid möjligt att tillförlitligt fastställa frekvens eller ett orsakssamband till läkemedelsexponering.

Tabell 2: Biverkningar som härrör från spontana rapporter

Blodet och lymfsystemet
Trombocytopeni
Immunsystemet
Anafylaxi, allergi/överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad
Urtikaria
Lever och gallvägar
Akut pankreatit, akut hepatit utan kolestas, kolestatisk hepatit, kolestas, gulsot, kolestatisk gulsot
Hjärtat
Arytmier.
Undersökningar
Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfatas, förhöjda nivåer av gammaglutamyltransferas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gallblåsan och relaterade reaktioner

Somatostatinanaloger har visats hämma kontraktilitet i gallblåsan och minska utsöndringen av galla vilket kan leda till gallblåsebesvär eller gallblåseslam. Gallstensbildning har rapporterats hos 15 till 30 % av patienterna vid långtidsbehandling med s.c. oktreotid. Incidensen i den allmänna befolkningen (i ålderna 40 till 60 år) är omkring 5 till 20 %. Långvarig exponering för oktreotid depotinjektion hos patienter med akromegali eller gastroenteropankreatiska tumörer tyder på att behandling med oktreotid depotinjektion inte ökar incidensen av gallstensbildning jämfört med s.c. behandling. Vid förekomst av gallstenar är de vanligen asymtomatiska, symptomatiska stenar ska behandlas antingen genom upplösning med gallsyror eller med kirurgi.

Magtarmkanalen

I sällsynta fall kan magtarmbiverkningarna likna akut tarmobstruktion med progressiv magutspändhet, svår epigastriesmärta, bukömhets och muskelförsvar. Frekvensen av gastrointestinala biverkningar brukar minska över tiden vid kontinuerlig behandling.

Överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning. När dessa inträffar påverkar de oftast huden, sällan munnen och luftvägarna. Isolerade fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället såsom smärta, rodnad, blödning, klåda, svullnad eller induration var vanliga rapporter hos patienter som fick oktreotid depotinjektion. I majoriteten av fallen krävdes dock ingen klinisk åtgärd.

Metabolism och nutrition

Trots att utsöndringen av fett i avföringen kan öka finns det inget som tyder på att långtidsbehandling med oktreotid leder till näringsbrist på grund av malabsorption.

Pankreasenzymer

I mycket sällsynta fall har akut pankreatit rapporterats inom de första timmarna eller dagarna efter behandling med s.c. oktreotid vilket har upphört vid borttagande av läkemedlet. Dessutom har kolelitiasisinducerad pankreatit rapporterats hos patienter med långtidsbehandling med s.c. oktreotid.

Hjärtat

Bradykardi är en vanlig biverkning med somatostatinanaloger. EKG-förändringar, såsom förlängd QT-tid, förändring av elaxel, tidig repolarisation, låg amplitud, R/S-övergång, tidig R-progression och ospecifika ST-T-förändringar, har observerats hos patienter med akromegali och karcinoidsyndrom. Sambandet mellan dessa händelser och oktreotidacetat är inte fastställt då många av dessa patienter har underliggande hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats efter godkännandet för försäljning i synnerhet under behandling med oktreotid (i.v.) hos patienter med levercirros och under behandling med oktreotid depotinjektion. Detta är reversibelt efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ett begränsat antal oavsiktliga överdoser av oktreotid depotinjektion har rapporterats. Doserna låg mellan 100 mg till 163 mg/månad av oktreotid depotinjektion. Värmevallningar rapporterades som enda biverkan.

Cancerpatienter som fått oktreotid depotinjektion i doser upp till 60 mg/månad och upp till 90 mg/2 veckor har rapporterats. I allmänhet tolererades dessa doser väl, men följande biverkningar har rapporterats: frekventa urineringar, trötthet, depression, oro och koncentrationssvårigheter.

Behandlingen vid överdosering är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatostatin och analoger, ATC-kod: H01CB02

Verkningsmekanism

Oktreotid är en syntetisk oktapeptidanalogue till naturligt förekommande somatostatin med liknande farmakologiska effekter men med en betydligt längre effektduration. Oktreotid hämmar patologiskt ökad utsöndring av tillväxthormon (GH) och av peptider och serotonin som produceras inom gastro-entero- pankreatiska (GEP) endokrina systemet.

Oktreotid är en mer potent hämmare av GH, glukagon och insulinfrisättning hos djur än somatostatin, med större selektivitet för hämning av GH och glukagon.

Hos friska försökspersoner har oktreotid, liksom somatostatin, visats hämma:

- frisättning av GH stimulerad av arginin, motion och insulin-inducerad hypoglykemi,
- frisättning av insulin, glukagon, gastrin, andra peptider i GEP endokrina systemet efter måltid samt argininstimulerad frisättning av insulin och glukagon,
- tyreotropinfrisättande hormon (TRH)-stimulerad frisättning av tyreoidestimulerande hormon (TSH).

Till skillnad från somatostatin hämmar oktreotid företrädesvis GH framför insulin och dess administration följs inte av någon reboundeffekt med hypersekretion av hormoner (dvs. GH hos patienter med akromegali).

Hos patienter med akromegali, ger Octreotide Teva, en galenisk beredning av oktreotid avsedd för upprepade injektioner med 4 veckors intervall, jämna och terapeutiska serumkoncentrationer av oktreotid med åtföljande konsekvent sänkning av GH och normalisering av IGF 1 serumkoncentrationer hos majoriteten av patienterna. Hos de flesta av patienterna minskar oktreotid depotinjektion markant de kliniska symptomen på sjukdomen såsom huvudvärk, svettningar, parestesier, trötthet, osteoartralgier och karpaltunnelsyndrom. Hos tidigare obehandlade patienter med akromegali med GH-utsöndrande hypofysadenom, resulterade behandling med oktreotid depotinjektion i en tumörvolymminskning på >20 % i en betydande del (50 %) av patienterna.

Hos enskilda patienter med GH-utsöndrande hypofysadenom har oktreotid depotinjektion rapporterats leda till en minskning av tumören (före operation). Dock bör kirurgi inte fördröjas.

För patienter med funktionella tumörer i gastro-entero-pankreatiska systemet ger behandling med Octreotide Teva kontinuerlig kontroll av symptom relaterade till den underliggande sjukdomen. Effekten av oktreotid på olika typer av gastro-entero-pankreatiska tumörer är följande:

Karcinoida tumörer

Administrering av oktreotid kan ge lindring av symptomen, framförallt av flush och diarré. I många fall har detta samtidigt resulterat i nedgång i plasmaserotonin och minskad utsöndring i urin av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA).

VIP-tumörer

Det biokemiska kännetecknet för dessa tumörer är överproduktion av vasoaktiv intestinal peptid (VIP). I de flesta fallen ger administrering av oktreotid lindring av den svåra och vattniga diarrén, som är typisk för tillståndet, vilket förbättrar livskvaliteten. Samtidigt förbättras associerade elektrolyttrubbningar, t.ex. hypokalemi, vilket möjliggör att enteralt och parenteralt vätske- och elektrolyttillskott kan sättas ut. För vissa patienter visar datortomografi att tumörprogressionen bromsats eller stoppats eller till och med att tumören krymper, i synnerhet vid levermetastaser. Klinisk förbättring åtföljs i allmänhet av en minskad VIP- nivå i plasma, som kan falla in i det normala referensområdet.

Glukagonom

Administrering av oktreotid resulterar i de flesta fallen i väsentlig förbättring av de nekrolytiskt migratoriska hudutslag som är karakteristiska för sjukdomen. Effekten av oktreotid på det den milda diabetes mellitus som ofta förekommer har inte noterats och behandlingen resulterar i allmänhet inte i en minskning av behovet av insulin eller perorala antidiabetika. Oktreotid lindrar diarréerna och leder därmed till viktökning hos de patienter som drabbats. Även om administration av oktreotid ofta leder till en omedelbar minskning av glukagonnivåer i plasma, bibehålls i allmänhet inte dessa nivåer under en längre periods behandling, trots fortsatt symptomatisk förbättring.

Gastrinom/Zollinger-Ellisons syndrom

Behandling med protonpumpshämmare eller H₂-receptorblockerande medel kontrollerar i regel magsyrahyperssekretion. Diarré däremot, som också är ett vanligt symptom, lindras inte tillräckligt av protonpumpshämmare eller H₂-receptorblockerande medel. Octreotide Teva kan bidra till att ytterligare minska magsyrahyperssekretion och förbättra symptom, inklusive diarré, eftersom det leder till suppression av förhöjda gastrinnivåer hos vissa patienter.

Insulinom

Administration av oktreotid ger en minskning av cirkulerande immunreaktivt insulin. Hos patienter med operabla tumörer kan oktreotid preoperativt hjälpa till att återställa och upprätthålla normoglykemi. Hos patienter med inoperabla benigna eller maligna tumörer kan den glykemiska kontrollen förbättras även utan samtidig bibehållen reduktion av cirkulerande insulinnivåer.

Avancerade neuroendokrina tumörer utgående från midgut eller av okänd primär lokalisering där tumör av icke-midguttyp har uteslutits

Resultatet från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (PROMID) visar att oktreotid depotinjektion hämmar tumörtillväxten hos patienter med avancerad neuroendokrin midgut tumör. 85 patienter randomiserades till behandling med oktreotid depotinjektion, 30 mg var 4:e vecka, (n=42) eller placebo (n=43) i 18 månader eller fram tills tumörprogression eller dödsfall.

Huvudsakliga inklusionskriterier var: tidigare medicinskt obehandlad, histologiskt bekräftad väldifferentierad lokalt inoperabel eller metastatisk, funktionellt aktiv eller inaktiv neuroendokrin tumör/ karcinom; med primärtumör utgående från midgut eller av okänt ursprung, sedan primärtumör från annan lokal än midgut såsom exempelvis bukspottkörtel och thorax uteslutits.

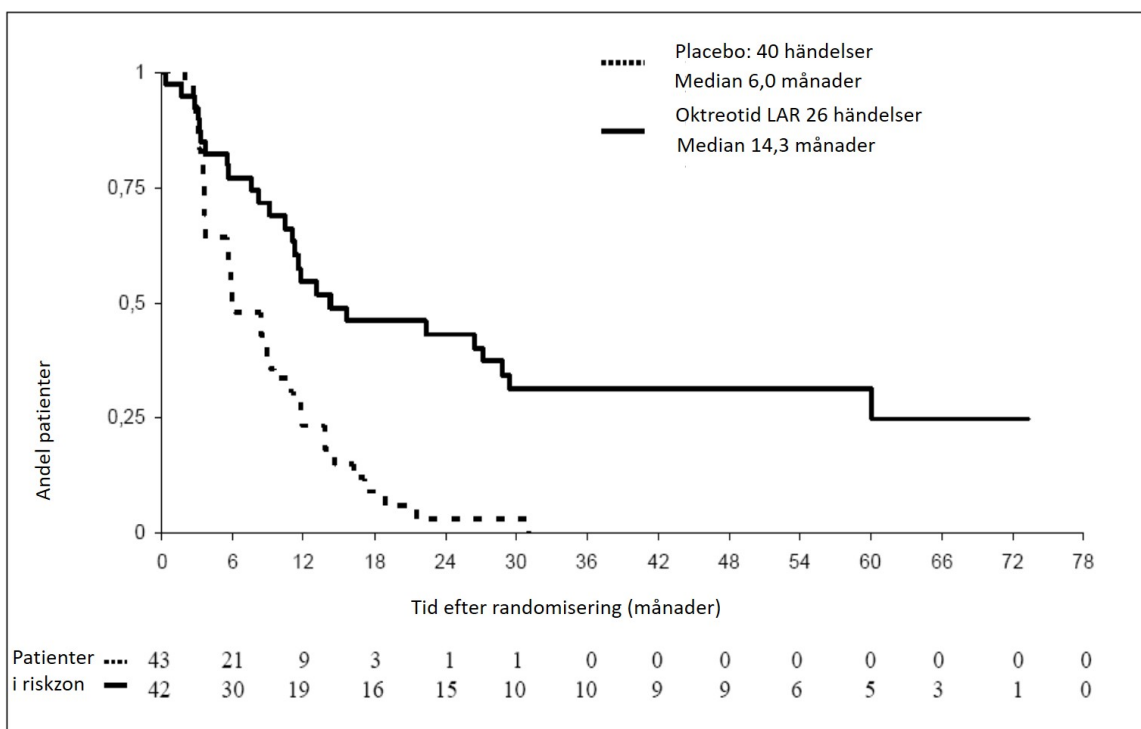
Primär endpoint var tid till tumörprogression eller tumörrelaterad död (TTP).

I intent-to-treat-analyspopulationen (ITT) (alla randomiserade patienter) noterades 26 respektive 41 fall av tumörprogression eller tumörrelaterad död i oktreotid depotinjektion- respektive placebo-gruppen (HR = 0,32; 95 % KI, 0,19 till 0,55; p-värde = 0,000015).

I den konservativa ITT (kITT) analyspopulationen, i vilken 3 patienter censurerades vid randomisering, observerades 26 respektive 40 fall av tumörprogression eller tumörrelaterad död i oktreotid depotinjektion- respektive placebo-gruppen (HR = 0,34; 95 % KI, 0,20 till 0,59; p-värde = 0,000072; fig 1). Mediantiden till tumörprogression var 14,3 månader (95 % KI, 11,0 till 28,8 månader) i oktreotid depotinjektion-gruppen och 6,0 månader (95 % KI, 3,7 till 9,4 månader) i placebo-gruppen.

I per-protokoll analyspopulationen (PP), i vilken ytterligare patienter censurerades vid avslutad studiebehandling, observerades tumörprogression eller tumörrelaterad död hos 19 respektive 38 patienter som fick oktreotid depotinjektion respektive placebo (HR = 0,24; 95 % KI, 0,13 till 0,45; p-värde = 0,0000036)

Figur 1 Kaplan-Meier estimering av TTP, jämförelse mellan oktreotid depotinjektion och placebo (konservativ ITT population)



Log-ranktest stratifierat för funktionell aktivitet: $p=0,000072$, $HR=0,34$ [95% KI: 0,20-0,59]

Tabell 3 TTP resultat per analyspopulation

	TTP Händelser		Median TTP månader [95 % K.I.]		HR [95 % K.I.] p-värde *
	oktreotid depotinjektionsvätska	Placebo	oktreotid depotinjektionsvätska	Placebo	
ITT	26	41	ER	ER	0,32 [95% KI, 0,19 till 0,55] $P=0,000015$
kITT	26	40	14,3 [95% KI, 11,0 till 28,8]	6,0 [95% KI, 3,7 till 9,4]	0,34 [95% KI, 0,20 till 0,59] $P=0,000072$
PP	19	38	ER	ER	0,24 [95% KI, 0,13 till 0,45] $P=0,000036$
ER=ej rapporterat; HR=hazard ratio; TTP=tid till tumörprogression; ITT=intention to treat; kITT=konservativ ITT; PP=per protokoll *Logrank test stratifierat utifrån funktionell aktivitet					

Behandlingseffekten var lika hos patienter med funktionellt aktiva ($HR = 0,23$, 95 % KI, 0,09 till 0,57) och inaktiva tumörer ($HR = 0,25$, 95 % KI, 0,10 till 0,59).

Efter 6 månaders behandling observerades stabil sjukdom hos 67 % av patienterna i oktreotid depotinjektion-gruppen och 37 % av patienterna i placebo-gruppen.

Rekryteringen avslutades i förtid baserat på den kliniskt signifikanta nyttan som observerades med oktreotid depotinjektion i den i förväg planerade interimanalysen.

Säkerheten av oktreotid depotinjektion i denna studie överensstämde med dess tidigare fastställda säkerhetsprofil.

Behandling av TSH-producerande hypofysadenom

Oktreotid depotinjektion, en i.m. injektion var 4:e vecka, har visats undertrycka förhöjda tyreoidhormoner, normalisera TSH och förbättra de kliniska tecknen och symptomen på hypertyreos hos patienter med TSH- utsöndrande adenom. Behandlingseffekten av oktreotid depotinjektion uppnådde statistisk signifikans jämfört med baseline efter 28 dagar och nyttan av behandlingen bibehölls i upp till 6 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en i.m. injektion av oktreotid depotinjektion når serumkoncentrationen av oktreotid en övergående initial topp inom 1 timme efter administrering, följt av en progressiv sänkning till en låg icke detekterbar oktreotidnivå inom 24 timmar. Efter den initiala toppen dag 1 förblir oktreotidnivån på subterapeutisk nivå under 7 dagar för de flesta patienter. Därefter ökar koncentrationerna av oktreotid igen och når konstanta nivåer omkring dag 14 som förblir relativt stabila under de följande 3-4 veckorna. Toppnivån dag 1 är lägre än nivåerna under konstant fas. Mindre än 0,5 % av den totala utsöndringen äger rum under dag 1. Efter omkring 42 dagar sjunker oktreotidkoncentrationen långsamt samtidigt med den slutliga nedbrytningen av i läkemedelsformen ingående polymer.

Hos patienter med akromegali uppgick konstanta nivåer av oktreotid depotinjektion efter singeldos av 10 mg, 20 mg och 30 mg till 358 ng/l, 926 ng/l respektive 1 710 ng/l. Steady state serumkoncentrationer av oktreotid som uppnås efter 3 injektioner med 4 veckors intervall, är högre med en faktor av ca 1,6 till 1,8 med nivåer 1 557 ng/l och 2 384 ng/l efter multipla injektioner av 20 resp. 30 mg oktreotid depotinjektion.

Hos patienter med karcinoida tumörer var steady statekoncentrationerna av oktreotid efter multipla injektioner med 10 mg, 20 mg och 30 mg oktreotid depotinjektion givna med 4 veckors intervall, också linjärt ökande med dos och var i medeltal (och median) 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l, resp. 3 928 (3 010) ng/l.

Ingen ackumulering av oktreotid utöver den som förväntas av överlappande frisättningsprofiler inträffade under en period på upp till 28 månatliga injektioner av oktreotid depotinjektion.

Distribution och Metabolism

Oktreotids farmakokinetiska profil efter injektion av oktreotid depotinjektion återspeglar utsöndringsmönstret hos ingående polymer och dess bionedbrytning. Oktreotid distribueras enligt dess kända farmakokinetiska egenskaper, beskrivna för s.c. administrering, när det frigörs i den systemiska cirkulationen. Oktreotids distributionsvolym vid steady state är 0,27 l/kg och totalclearance är 160 ml/min. Plasmaproteinbindningen är 65 % och i stort sett inget läkemedel är bundet till blodkroppar.

Hos barn i åldern 7 till 17 år med hypotalamisk fetma gavs oktreotid depotinjektion 40 mg en gång per månad. Farmakokinetiska data med begränsad blodprovstagning visade på dalkoncentrationer av oktreotid i medelvärde på 1 395 ng/l efter den första injektionen och 2 973 ng/l vid steady-state. En hög interindividuell variabilitet observerades.

Steady-statekoncentrationerna av oktreotid är inte korrelerade med ålder och BMI, men måttligt korrelerade med kroppsvikt (52,3 till 133 kg) och det var en signifikant skillnad mellan manliga och kvinnliga patienter, ca 17 % högre för kvinnliga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende toxicitet vid akut och upprepad administrering, mutagenitet, karcinogenitet och reproduktionstoxikologiska studier hos djur visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier hos djur gav inga bevis för teratogena effekter, effekter på embryo/fetal utveckling eller andra reproduktionseffekter på grund av oktreotid vid doser upp till 1 mg/kg/dag. Viss fördröjning av den fysiologiska tillväxten noterades hos avkomman hos råttor vilken var övergående och kan kopplas till GH-hämning till följd av överdriven farmakodynamisk aktivitet (se avsnitt 4.6).

Inga specifika studier har utförts på juvenila råttor. I de pre-och postnatale utvecklingsstudierna observerades minskad tillväxt och mognad i F1-avkomman till honor där oktreotid gavs under hela graviditeten och amningsperioden. Fördröjd nedstigning av testiklarna observerades hos hanar i F1-avkommor, men fertiliteten hos de påverkade F1 ungarna förblev normal. Således var ovan nämnda observationer övergående och anses vara en följd av GH-hämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver (Injektionsflaska):
Poly (DL-laktid-co-glykolid)
Mannitol (E421)

Spädningsvätska (Förfylld spruta):
Karmellosnatrium
Mannitol (E421)
Poloxamer
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Läkemedlet ska användas omedelbart efter beredning och inte sparas för senare användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Oktreotide Teva kan förvaras vid högst 25 °C under injektionsdagen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oktreotid 10 mg: Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett mörkblått snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi) med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Oktreotid 20 mg: Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett orange snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi)

med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Oktreotid 30 mg: Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett mörkrött snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi) med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

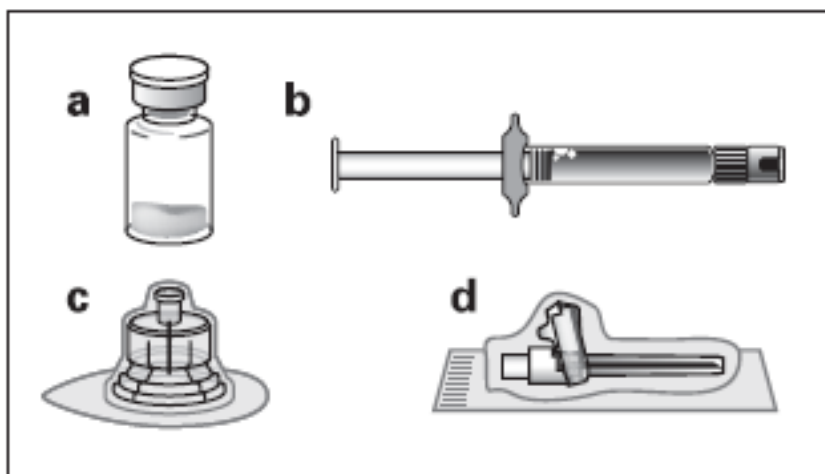
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för beredning och intramuskulär injektion av Octreotide Teva

ENDAST FÖR DJUP INTRAGLUTEAL INJEKTION

Inkluderat i injektionsförpackningen



- En injektionsflaska som innehåller Octreotide Teva pulver.
- En förfylld spruta med spädningsvätska för beredning.
- En flaskadapter för beredning av läkemedlet.
- En säkerhetskanyl för injektion.

Följ noggrant instruktionerna nedan för att säkerställa korrekt beredning av Octreotide Teva innan intramuskulär injektion.

Det finns 3 kritiska steg vid beredning av Octreotide Teva. **Om de inte följs kan det leda till att läkemedlet inte administreras på ett korrekt sätt.**

- **Injektionsförpackningen måste inta rumstemperatur.** Ta ut injektionsförpackningen ur kylan och låt den stå i rumstemperatur i minst 30 minuter innan beredningen, men överstig ej 24 timmar.
- Efter tillsats av spädningsvätskan, **säkerställ att pulvret är helt mättat** genom att låta injektionsflaskan stå i minst 5 minuter.

- Efter mättnad, **skaka injektionsflaskan måttligt** i horisontell riktning under minst 30 sekunder **tills dess att en enhetlig suspension bildas**. Octreotide Teva suspension ska beredas **omedelbart** före administrering.

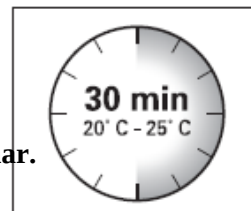
Octreotide Teva bör endast ges av utbildad hälsovårdspersonal.

Steg 1

- Flytta Octreotide Teva injektionsförpackning från kylförvaringen.

OBSERVERA: Det är viktigt att spädningsprocessen inte påbörjas förrän injektions-förpackningen nått rumstemperatur. Låt förpackningen stå i rumstemperatur i minst 30 minuter före beredning, men överstig inte 24 timmar.

Notera: Injektionsförpackningen kan åter kylförvaras vid behov.



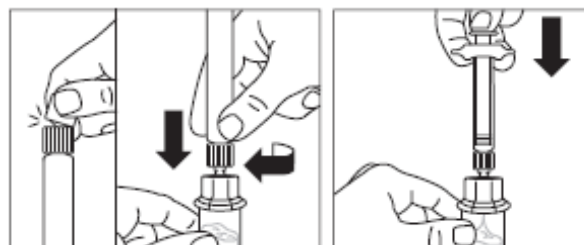
Steg 2

- Ta bort plastlocket från injektionsflaskan och desinficera injektionsflaskans gummipropp med en spritservett.
- Avlägsna blisterfilmen och ta ut flaskadaptern från förpackningen genom att hålla mellan den vita luerhatten och kjolen. **RÖR INTE** någonstans på spetsen på adaptern.
- Placera injektionsflaskan på en plan yta. Håll flaskadaptern på toppen av injektionsflaskan och tryck ned fullständigt så att den sätts på plats, bekräftas genom ett hörbart "klick".
- Rengör spetsen av injektionsflaskans adapter med en spritservett.



Steg 3

- Dra av den mjuka vita kapsylen från den förfyllda sprutan med spädningsvätska och skruva på sprutan på flaskadaptern.
- Tryck långsamt ner kolven hela vägen för att tömma all spädningsvätska i injektionsflaskan.



Steg 4

OBSERVERA: Det är viktigt att låta injektionsflaskan stå i minst 5 minuter för att säkerställa att spädningsvätskan har mättat pulvret helt. Viktigt: Det är normalt att kolven rör sig uppåt på grund av ett lätt övertryck i injektionsflaskan.

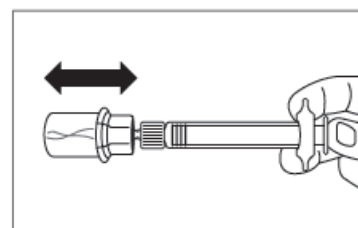
- Förbered patienten för injektion.**



Steg 5

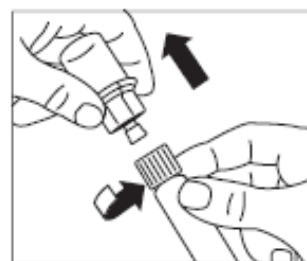
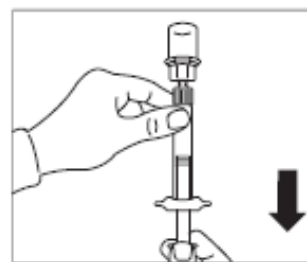
- Efter mättnad, se till att kolven trycks hela vägen ner i sprutan.

OBSERVERA: Håll kolven intryckt och skaka injektionsflaskan måttligt i horisontell riktning i minst 30 sekunder så att pulvret är fullständigt suspenderat (jämn mjölkig suspension). **Om pulvret inte är fullständigt suspenderat, skaka måttligt igen i ytterligare 30 sekunder.**



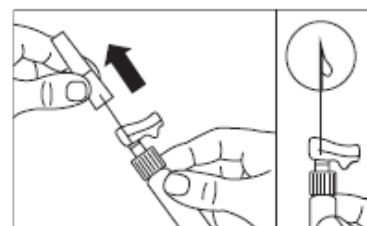
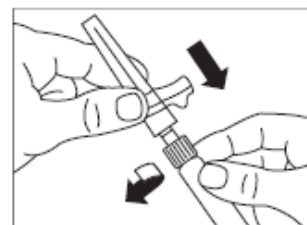
Steg 6

- Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ner, dra långsamt kolven bakåt och dra upp allt innehåll i injektionsflaskan i sprutan.
- Skruva av sprutan från flaskadaptorn.



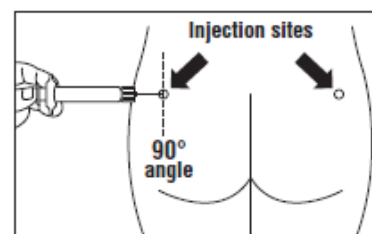
Steg 7

- Förbered injektionsstället med en spritservett.
- Skruva på säkerhetskanylen på sprutan.
- Om administrering inte sker omedelbart, **skaka försiktigt på sprutan igen** för att säkerställa en mjölkig jämn suspension.
- Dra av skyddslocket från kanylen.
- Knacka försiktigt på sprutan för att avlägsna synliga bubblor och tryck ut dem från sprutan.
- Fortsätt **omedelbart** till steg 8 för administrering till patienten. Varje försening kan orsaka sedimentering.



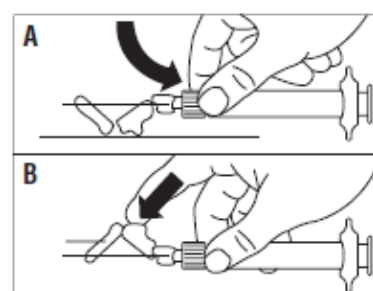
Steg 8

- Octreotide Teva får endast ges som djup intramuskulär injektion, **ALDRIG** intravenöst.
- För in kanylen fullständigt i vänster eller höger glutealmuskel i en 90° vinkel mot huden.
- Dra tillbaka kolven långsamt för att kontrollera att inget blodkärl har träffats (byt injektionsställe om ett blodkärl har träffats).
- Tryck långsamt ner kolven med **konstant tryck** tills sprutan är tom. Dra ut kanylen från injektionsstället och aktivera säkerhetsskyddet (enligt **Steg 9**).



Steg 9

- Aktivera säkerhetsskyddet över kanylen genom en av följande 2 metoder:
 - tryck ner den gångjärnsförsedda delen av säkerhetsskyddet mot en hård yta (bild A)
 - tryck gångjärnet framåt med ditt finger (bild B).
- Ett hörbart “klik” bekräftar korrekt aktivering.



- OBS: Notera injektionsstället på patienten och **alternera månadsvis**.
- Kassera sprutan omedelbart (i avfallsbehållare).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 57155
20 mg: 57156
30 mg: 57157

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-09-05/2024-04-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-19