

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELETS NAMN

Oktreotid SUN 50 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning
Oktreotid SUN 100 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning
Oktreotid SUN 200 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning (flerdosflaska)
Oktreotid SUN 500 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull om 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller oktreotidacetat motsvarande 50 mikrogram oktreotid.
En ampull om 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller oktreotidacetat motsvarande 100 mikrogram oktreotid.
En ampull om 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller oktreotidacetat motsvarande 500 mikrogram oktreotid.
En flerdosflaska om 5 ml injektionsvätska, lösning innehåller oktreotidacetat motsvarande 1 milligram oktreotid, 1 ml lösning innehåller 200 mikrogram oktreotid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
En genomskinlig och färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon (GH) och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling eller strålning inte givit tillfredsställande resultat. Oktreotid är också indicerat för patienter med akromegali för vilka kirurgi är olämplig eller som är ovilliga att genomgå kirurgisk behandling, samt under interimperioden till dess strålbehandling fått full effekt.

Lindring av symtom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska (GEP) endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom (se avsnitt 5.1).

Oktreotid är inte en antitumörbehandling och botar inte sjukdomen för dessa patienter.

Förebyggande av komplikationer efter pankreaskirurgi.

Akut behandling för att stoppa blödning och som skydd mot reblödning orsakad av esofagusvaricer hos patienter med levercirrhos. Oktreotid ska användas tillsammans med annan specifik behandling såsom endoskopisk skleroterapi.

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

Initialt ges 0,05 till 0,1 mg som subkutan injektion var 8:e eller var 12:e timme. Justering av dosen bör ske baserat på månatliga bestämningar av mängden GH och IGF-1 (målvärden: GH <2,5 ng/ml, IGF-1 inom normalintervall), kliniska symtom och tolerabilitet. För de flesta patienter är den optimala dosen 0,3 mg. En maximal dos om 1,5 mg per dag bör inte överskridas. För patienter på en stabil dos av oktreotid, ska bestämning av GH göras var 6:e månad.

Behandlingen ska avbrytas om ingen relevant minskning av GH-nivåer och ingen förbättring av kliniska symtom har uppnåtts inom 3 månader efter påbörjad behandling med oktreotid.

Gastro-entero-pankreatiska endokrina tumörer

Initialt ges 0,05 mg som subkutan injektion en eller två gånger dagligen. Dosen kan gradvis ökas till 0,1 till 0,2 mg 3 gånger dagligen beroende på kliniskt svar, effekt på mängden tumörproducerade hormon (effekt på urinutsöndringen av 5- hydroxyindolättiksyra vid karcinoidtumörer) och tolerabilitet. I undantagsfall kan högre doser krävas. Underhållsdoser måste justeras individuellt.

Behandling av karcinoida tumörer bör avbrytas om inget fördelaktigt svar uppnåtts inom 1 veckas behandling med maximal tolererbar dos av oktreotid.

Komplikationer efter pankreaskirurgi

0,1 mg 3 gånger dagligen genom s.c. injektion under 7 på varandra följande dagar, med start på operationsdagen minst 1 timme före laparotomi.

Blödande gastroesofagala varicer

25 mikrogram/timme under 5 dagar som kontinuerlig intravenös (i.v.) infusion. Oktreotid kan användas i spädning med fysiologisk koksaltlösning.

Oktreotid har tolererats väl hos cirrhotiska patienter med blödande gastroesofagala varicer vid kontinuerliga i.v. doser om upp till 50 mikrogram/timme under 5 dagar.

Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom

Generellt är den mest effektiva dosen 100 mikrogram tre gånger per dag genom s.c. injektion. Dosen kan justeras beroende på TSH och tyreoidhormon respons. Minst 5 dagars behandling krävs för att kunna bedöma effekten.

Användning hos äldre

Det finns inga tecken på reducerad tolerabilitet eller behov av ändrad dosering för äldre patienter som behandlats med oktreotid.

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet av användning av oktreotid till barn.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Läkemedlets halveringstid kan öka hos patienter med levercirros och kräva justering av underhållsdosen.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreotid administrerat som s.c. injektion, därför är dosjustering av oktreotid inte nödvändig.

Administreringssätt

Subkutan eller intravenöst.

Oktreotid SUN 50 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning

Oktreotid SUN 100 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning

Oktreotid SUN 500 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning

Ampuller: anvisningar om intravenös administrering finns i avsnitt 6.6.

Oktreotid SUN 200 mikrogram/ ml injektionsvätska, lösning (flerdosflaskor): denna produkt ska inte användas för intravenös administrering. Endast för subkutan användning.

Anvisningar om subkutan administrering finns i 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. Dosjusteringar kan vara nödvändiga för läkemedel som betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans (se avsnitt 4.5).

Atrioventrikulära block (inklusive komplett atrioventrikulärt block) rapporterades för patienter som fick höga doser av kontinuerlig infusion (100 mikrogram/timme) och för patienter som fick oktreotid som intravenös bolus (bolus på 50 mikrogram följt av en kontinuerlig infusion på 50 mikrogram/timme). Den högsta dosen på 50 mikrogram/timme ska därför inte överskridas (se avsnitt 4.2). Patienter som får höga doser av intravenöst oktreotid bör stå under lämplig hjärtövervakning.

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 behandlas med oktreotid efter

godkännandet för försäljning. Därför rekommenderas ultraljudsundersökning av gallblåsan före behandling och vid ca 6 till 12 månaders intervall under pågående behandling med oktreotid.

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 viktnedgång. Screening och lämplig behandling av EPI enligt kliniska riktlinjer bör övervägas hos symtomatiska patienter.

GEP endokrina tumörer

Under behandlingen av GEP endokrina tumörer kan det i sällsynta fall uppträda en plötslig förlust av symptomatisk kontroll med Sandostatin, med snabb återkomst av allvarliga symtom. Om behandlingen avbryts kan symtomen förvärras eller återkomma.

Glukosmetabolism

På grund av dess hämmande verkan på tillväxthormon, glukagon och insulin, kan oktreotid påverka glukosregleringen. Glukostoleransen efter måltid kan försämrats och i vissa fall kan ett tillstånd av ihållande hyperglykemi induceras som en följd av kronisk administration. Hypoglykemi har också rapporterats.

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 noggrant övervakas under inledande av behandling med oktreotid och vid varje dosändring. Markerade fluktuationer av blodsockernivåerna kan eventuellt minskas genom lägre, mer frekvent administrerade doser.

Oktreotid kan minska behovet av insulin hos patienter som får behandling för diabetes mellitus typ I. Hos icke-diabetiker och typ II-diabetiker med delvis intakta insulinreserver kan behandling med oktreotid resultera i en höjning av glukosnivån efter måltid. Det rekommenderas därför att kontrollera glukostoleransen och diabetesbehandlingen.

Esofagusvaricer

Eftersom det till följd av blödningar från esofagusvaricer, finns en ökad risk för utveckling av insulinberoende diabetes eller förändringar i insulinbehovet hos patienter med diabetes, är en lämplig kontroll av blodsockernivåerna nödvändig.

Reaktioner vid injektionsstället

I en 52-veckors toxicitetsstudie på råttor, främst hos handjur, noterades sarkom vid injektionsstället endast vid den högsta dosen (ca 8 gånger den maximala dosen för människa baserat på kroppsytan). Inga hyperplastiska eller neoplastiska lesioner inträffade vid injektionsstället i en 52-veckors toxicitetsstudie på hundar. Det har inte förekommit några rapporter om tumörbildning vid injektionsstället hos patienter som behandlades med oktreotid i upp till 15 år. All information som finns tillgänglig för närvarande tyder på att resultaten på råttor är artspecifika och har ingen betydelse för användning av läkemedlet på människor (se avsnitt 5.3).

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 oktreotid hos patienter som tidigare har haft vitamin B12-förlust.

Oktreotid injektionsvätska, lösning, innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml lösning, 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 oktreotid (se avsnitt 4.4).

Dosjustering av insulin och diabetesläkemedel kan vara nödvändig vid samtidig administrering av oktreotid (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 oktreotid ska undvikas under minst 24 timmar innan administrering av lutetium(177Lu)oxodotreotid, ett radioaktivt läkemedel som binder till somatostatinreceptorer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från behandling av gravida kvinnor med oktreotid och i cirka en tredjedel av fallen är utfallet av graviditeten okänd. Majoriteten av rapporterna inkom efter marknadsföring 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 oktreotid LAR/ månad. Medfödda anomalier rapporterades i ca 4 % av fallen för vilka utfallen av graviditeten är kända. Inget orsakssamband med oktreotid misstänks i dessa fall.

Djurstudier indikerar inte direkt eller indirekt skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

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

Amning

Uppgift saknas om oktreotid passerar över i modersmjölk hos människa. Djurstudier visar att oktreotid passerar över i modersmjölk hos djur. Patienter ska inte amma under behandling med oktreotid.

Fertilitet

Det är okänt om oktreotid påverkar fertiliteten hos människa. Sen nedstigning av testiklarna förekom hos avkommor till honor som behandlats under graviditet och amning. Oktreotid försämrade dock inte fertiliteten hos han- och honråttor 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

Oktreotid 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 oktreotid.

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 vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar 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 (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>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

Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreos, tyreoidadysfunktion (t.ex. sänkt TSH, sänkt total T4 och sänkt fritt T4)
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperglykemi
Vanliga:	Hypoglykemi, nedsatt glukostolerans, anorexi
Mindre vanliga:	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel
Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi

Mindre vanliga:	Takykardi
Andningsvägar	
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, buksmärta, illamående, förstoppning, gasbildning
Vanliga:	Dyspepsi, kräkningar, uppblåsthet i buken, steatorré, lös avföring, missfärgad, avföring
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Gallsten
Vanliga:	Kolecystit, gallblåseslam, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Klåda, utslag, håravfall
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktioner vid injektionsstället
Vanliga:	Asteni
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöja transaminasnivåer

Efter marknadsföring

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
Hjärtat	Arytmier
Lever och gallvägar	Akut pankreatit, akut hepatit utan kolestas, kolestatisk hepatit, kolestas, gulsot, kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria
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 åldrarna 40 till 60 år) är omkring 5 till 20 %. 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, bukömhet och muskelförsvär.

Frekvensen av gastrointestinala biverkningar brukar minska över tiden vid kontinuerlig behandling.

Förekomst av gastrointestinala biverkningar kan minskas genom att undvika måltider runt tiden för s.c. administrering, dvs. genom injektion mellan måltider eller vid sänggåendet.

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

Smärta eller en känsla av sveda, stickningar eller brännande på platsen för s.c. injektionen med rodnad och svullnad som sällan varar mer än 15 minuter. Lokalt obehag kan reduceras genom att låta lösningen uppnå rumstemperatur innan injektion eller genom att injicera en mindre volym med en mer koncentrerad lösning.

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 subkutan oktreotid vilket har upphört vid borttagande av läkemedlet. Dessutom har kolelitiasisinducerad pankreatit rapporterats hos patienter med långtidsbehandling med subkutan 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. 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ett begränsat antal fall av överdosering med oktreotid hos vuxna och barn har rapporterats. Hos vuxna låg doserna mellan 2 400-6 000 mikrogram per dag givna som kontinuerliga infusioner (100-250 mikrogram per timme) eller subkutan (1 500 mikrogram tre gånger per dag). Biverkningar som

rapporterades var arytmier, hypotension, hjärtstillestånd, hypoxi i hjärnan, pankreatit, steatoshepatit, diarré, svaghet, mental slöhet, viktnedgång, leverförstoring och laktacidosis.

Hos barn låg doserna mellan 50-3 000 mikrogram per dag givna som kontinuerliga infusioner (2,1-500 mikrogram per timme) eller subkutan (50-100 mikrogram). Mild hyperglykemi var den enda biverkan som rapporterades.

Inga oväntade biverkningar har rapporterats hos patienter med cancer som fått oktreotid i doser på 3 000-30 000 mikrogram per dag i avdelade doser subkutan.

Atrioventrikulära block (inklusive komplett atrioventrikulärt block) rapporterades för patienter som fick 100 mikrogram/timme av kontinuerlig infusion och/eller oktreotid som intravenös bolus (50 mikrogram bolus följt av en kontinuerlig infusion på 50 mikrogram/timme).

Behandlingen vid överdosering av oktreotid är symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatostatin och analoger, ATC-kod H01CB02

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 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 visats hämma:

- frisättning av GH stimulerat av arginin, ansträngnings- 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 tyreoidastimulerande 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 akromegalipatienter sänker oktreotid plasmanivåerna av GH och IGF-1. En minskning av GH med 50 % eller mer ses hos upp till 90 % av patienterna och en minskning av GH i plasma till <5 ng/ml kan uppnås i ungefär hälften av fallen. Hos de flesta patienter minskar oktreotid markant de kliniska symptomen av sjukdomen såsom huvudvärk, hud- och mjukvävssvullnad, svettningar, ledvärk och parestesier. Hos patienter med stora hypofysadenom kan behandling med oktreotid leda till att tumörmassan krymper.

Hos patienter med funktionella tumörer i GEP endokrina systemet modifierar oktreotid, på grund av dess olika endokrina effekter, ett antal kliniska fynd. Oktreotid ger klinisk förbättring och symtomatisk lindring hos patienter som fortfarande har symptom relaterade till deras tumörer trots tidigare

behandling, som kan omfatta kirurgi, embolisering av arteria hepatica och olika kemoterapier, t.ex. streptozocin och 5-fluorouracil.

Effekten av oktreotid på de olika tumörtyperna är följande

Karcinoida tumörer

Administrering av oktreotid kan ge lindring av symtomen, 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 elektrolytrubbningar, 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 tillstånd av mild 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 längre periods behandling, trots fortsatt symtomatisk 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. Oktreotid kan bidra till att ytterligare minska magsyrahyperssekretion och förbättra symptom, inklusive diarré, eftersom det leder till suppression av förhöjda gastrinnivåer hos vissa patienter.

Insulinom

Administrering 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.

Komplikationer efter pankreaskirurgi

Hos patienter som ska genomgå pankreaskirurgi minskar pre- och postoperativ administrering av oktreotid förekomsten av typiska postoperativa komplikationer (t.ex. pankreasfistlar, abscesser och efterföljande sepsis, postoperativ akut pankreatit).

Blödande gastroesofagala varicer

För patienter med blödande gastroesofagusvaricer orsakade av levercirros ger oktreotid i kombination med annan specifik behandling (t.ex. skleroterapi) bättre kontroll av blödning och skydd mot återblödning, minskat behov av transfusion och förbättrad 5-dagars överlevnad. Oktreotids verkningsmekanism är inte helt klarlagd, men oktreotid antas reducera splanchnicusblodflödet genom hämning av vasoaktiva hormoner (t.ex. VIP och glukagon).

Behandling av TSH- producerande hypofysadenom

Behandlingseffekterna av oktreotid observerades prospektivt hos 21 patienter och poolades med serier av 37 publicerade fall. Av 42 patienter med utvärderbara biokemiska data hade 81% av patienterna (n=34) tillfredsställande resultat (minst 50% reduktion av TSH och väsentlig minskning av sköldkörtelhormon), medan 67% (n=28) hade normalisering av TSH och sköldkörtelhormon. Hos dessa patienter bibehölls svaret under hela behandlingsperioden (upp till 61 månader, medel 15,7 månader).

Beträffande kliniska symptom rapporterades en klar förbättring hos 19 av 32 patienter med klinisk hypertyreos. En minskning av tumörvolymen med mer än 20% observerades i 11 fall (41%) med en minskning över 50 % i 4 fall (15 %). Den första minskningen rapporterades efter 14 dagars behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter s.c. injektion absorberas oktreotid snabbt och fullständigt. Maximal plasmakoncentration erhålls inom 30 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen är 0,27 l/kg och totalclearance 160 ml/min. Plasmaproteinbindningen uppgår till 65 %. Mängden oktreotid som binds till blodkroppar är försumbar.

Eliminering

Efter subkutan injektion är halveringstiden för elimineringen 100 minuter. Efter i.v. injektion, är elimineringen bifasisk, med halveringstider på 10 respektive 90 minuter. Det mesta av peptiden elimineras via feces medan cirka 32 % utsöndras oförändrad i urinen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreotid administrerat som subkutan injektion.

Elimineringskapaciteten kan vara nedsatt för patienter med levercirros, men inte hos patienter med fettlever.

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 på 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-avkomman, men fertiliteten hos de påverkade i F1 ungarna förblev normal. Således var ovan nämnda observationer övergående och anses vara en följd av GH-hämning.

Karcinogenitet/kronisk toxicitet

Hos råttor som fått oktreotidacetat i dagliga doser upp till 1,25 mg/kg kroppsvikt observerades fibrosarkom, främst hos ett antal handjur, vid det subkutana injektionsstället efter 52, 104 och 113/116 veckor. Lokala tumörer förekom även hos kontrollråttor, men utvecklingen av dessa tumörer tillskrevs ärrbildning producerad av ihållande irriterande effekter vid injektionsstället som förstärkts av surt bindemedel, mjölksyra/mannitol. Denna ospecifika vävnadsreaktion visade sig vara särskild för råttor. Neoplastiska skador observerades varken hos möss som fått dagliga subkutana injektioner av oktreotid i doser upp till 2 mg/kg under 98 veckor eller hos hundar som behandlats med dagliga subkutana doser av läkemedlet under 52 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Koncentrerad ättiksyra
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Fenol (endast flerdosflaskor)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Ampuller och flerdosflaskor: 2 år.

Ampuller:
Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnandet.

Flerdosflaskor:
Hållbarhet efter första öppnande: Öppnade flaskor ska användas inom 2 veckor vid förvaring i kylskåp (2-8 °C). För att förhindra kontamination är det rekommenderat att inte punktera locket på flaskan fler än 10 gånger.
Ampuller och flerdosflaskor:
Kemisk och fysikalisk stabilitet för den spädda lösningen har påvisats under 8 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade ampuller:
Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara ampullerna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.
Oöppnade ampuller kan förvaras vid 25 °C i upp till två veckor.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Oöppnade flerdosflaskor:
Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara flaskan i ytterkartongen för att skydda mot ljus.
Oöppnade flerdosflaskor kan förvaras vid 25 °C i upp till två veckor.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mikrogram/ml, 100 mikrogram/ml och 500 mikrogram/ml:

Ampuller: 1 ml lösning i en ampull av färglöst glas.

Kartonger med 5, 10 eller 30 ampuller, eller multipack innehållande 30 (3 förpackningar om 10) ampuller.

200 mikrogram/ml:

Flerdosflaskor: 5 ml lösning i en flaska av färglöst glas.

Kartonger med 1, 10 eller 30 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ampuller:

Ampuller ska öppnas omedelbart före användning och oanvänd lösning ska kastas.

För att minska lokalt obehag, låt lösningen anta rumstemperatur före injicering. Undvik flera injektioner med korta mellanrum på samma ställe.

Subkutan administrering:

Oktreotid SUN ska administreras subkutan utan spädning.

Intravenös administrering:

Vid intravenös användning ska oktreotid spädas med vanlig koksaltlösning i ett förhållande på minst 1 vol : 1 vol och högst 1 vol : 9 vol. Eftersom oktreotid kan påverka glukoshomeostas, rekommenderas att fysiologiska saltlösningar användas i stället för dextros.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Flerdosflaskor:

Oktreotid SUN 200 mikrogram/ml ska endast administreras subkutan.

För att förhindra kontamination är det rekommenderat att inte punktera locket på flaskan fler än 10 gånger.

För att minska lokalt obehag, låt lösningen anta rumstemperatur före injicering. Undvik flera injektioner med korta mellanrum på samma ställe.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45518, 45519, 45520, 45521

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-10-28/2013-05-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-09