

 25. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Octreoanne, pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension**

**0. D.SP.NR.**

30969

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Octreoanne

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder octreotidacetat svarende til 10 mg octreotid.

Hvert hætteglas indeholder octreotidacetat svarende til 20 mg octreotid.

Hvert hætteglas indeholder octreotidacetat svarende til 30 mg octreotid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Pulver: Hvidt til råhvidt pulver, frit for fremmede partikler.

Solvens: Klar, farveløs opløsning, stort set frit for partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af patienter med akromegali, hvor operation ikke kan gennemføres eller ikke har vist tilstrækkelig effekt, eller midlertidigt indtil strålebehandling er fuldt effektiv (se pkt. 4.2).

Behandling af patienter med symptomer forbundet med funktionelle gastro-entero- pankreatiske endokrine tumorer såsom karcinoide tumorer med træk af karcinoidt syndrom (se pkt. 5.1)

Behandling af patienter med fremskredne neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen eller ved ukendt primær tumor, hvor lokalisation uden for mave-tarm-kanalen kan udelukkes.

Behandling af TSH-udskillende hypofyseadenomer:

* + når sekretion ikke er normaliseret efter operation og/eller strålebehandling
	+ hos patienter, hvor operation ikke er relevant
	+ hos strålebehandlede patienter, indtil strålebehandling er effektiv.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Akromegali*

Det anbefales at starte behandlingen med 20 mg Octreoanne hver 4. uge i 3 måneder. Patienter i behandling med s.c. octreotid kan påbegynde behandling med Octreoanne dagen efter sidste injektion af s.c. octreotid. Efterfølgende dosisjusteringer bør baseres på serumkoncentrationen af væksthormon (GH) og insulinlignende vækstfaktor 1/somatomedin C (IGF-1)-koncentration og på kliniske symptomer.

Hos patienter, hvor kliniske symptomer og biokemiske parametre (GH, IGF-1) ikke er tilstrækkeligt kontrolleret (GH-koncentration stadig over 2,5 mikrogram/l) inden for denne 3-måneders periode, kan dosis øges til 30 mg hver 4. uge. Hvis GH, IGF-1 og/eller symptomer ikke er tilstrækkeligt kontrolleret efter 3 måneder ved en dosis på 30 mg, kan dosis øges til 40 mg hver 4. uge.

Hos patienter med en GH-koncentration, der konsekvent er mindre end 1 mikrogram/l, hvor IGF-1-serum-koncentrationen er normaliseret, og hvor de fleste reversible tegn/symptomer på akromegali er forsvundet efter 3 måneders behandling med 20 mg, kan 10 mg Octreoanne gives hver 4.uge. Dog anbefales tæt monitorering af koncentrationen af GH og IGF-1 samt af kliniske tegn/symptomer ved denne lave dosis af Octreoanne.

Hos patienter i stabil dosering med Octreoanne bør GH og IGF-1 vurderes hver 6. måned.

*Gastro-entero-pankreatiske endokrine tumorer*

*Behandling af patienter med symptomer associeret med funktionelle gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer*

Det anbefales at starte behandling med 20 mg Octreoanne hver 4. uge. Patienter i behandling med s.c. octreotid bør fortsætte med den tidligere anvendte effektive dosis i 2 uger efter den første injektion af Octreoanne.

Hos patienter, hvis symptomer og biologiske markører er velkontrollerede efter 3 måneders behandling, kan dosis reduceres til 10 mg Octreoanne hver 4. uge.

Hos patienter, hvis symptomer kun er delvist kontrolleret efter 3 måneders behandling, kan dosis øges til 30 mg Octreoanne hver 4. uge.

På dage, hvor symptomerne forbundet med gastro-entero-pankreatiske tumorer evt. forværres under behandling med Octreoanne, anbefales det i tillæg at administrere s.c. octreotid med en dosis svarende til den, der blev anvendt, før Octreoanne-behandlingen blev påbegyndt. Dette kan forekomme i de første 2 måneder, indtil terapeutisk octreotid-koncentration er nået.

*Behandling af patienter med fremskredne neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen eller af ukendt primær oprindelse, hvor oprindelse uden for mave-tarm-kanalen kan udelukkes*

Den anbefalede dosis af Octreoanne er 30 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1). Behandling med Octreoanne bør fortsættes selv i fravær af tumorprogression.

*Behandling af TSH-udskillende hypofyseadenomer*

Behandling med Octreoanne skal startes med en dosis på 20 mg hver 4. uge i 3 måneder, før dosisjustering overvejes. Dosis kan herefter justeres på basis af TSH- og thyroideahormon-respons.

*Brug til patienter med nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke den totale optagelse (AUC) af octreotid administreret som s.c. injektion. Dosisjustering af Octreoanne er derfor ikke nødvendig.

*Brug til patienter med nedsat leverfunktion*

Det er i et studie med octreotid administreret s.c. og i.v. vist, at eliminationskapaciteten muligvis er nedsat hos patienter med levercirrose, men ikke hos patienter med fedtlever. I visse tilfælde kan dosisjustering være nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Brug til ældre*

I et studie, hvor octreotid blev administreret s.c., var dosisjustering ikke nødvendig hos patienter ≥65 år. Dosisjustering af Octreoanne er derfor ikke nødvendig hos denne patientgruppe.

*Brug til børn*

Der foreligger kun begrænset erfaring med Octreoanne til børn.

Administration

Octreoanne skal gives som dyb intramuskulær injektion. Ved gentagne intramuskulære injektioner skal der veksles mellem højre og venstre glutealmuskel (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Da GH-udskillende hypofysetumorer kan brede sig og medføre alvorlige komplikationer (f.eks. synsfeltdefekter), er det essentielt, at alle patienter monitoreres nøje. Er der tegn på tumorspredning, tilrådes alternative procedurer.

De terapeutisk gavnlige virkninger ved reduktion af GH-koncentrationen og ved normalisering af koncentrationen af IGF-1 hos kvinder med akromegali kan potentielt genoprette fertiliteten. Om nødvendigt bør kvinder i den fertile alder rådes til at anvende passende prævention under behandling med octreotid (se pkt. 4.6).

Thyroideafunktionen bør monitoreres hos patienter, der er i behandling med octreotid i længere tid.

Leverfunktionen bør monitoreres under behandling med octreotid.

Kardiovaskulære hændelser

Der er indberettet tilfælde af bradykardi med hyppigheden "almindelig". Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler såsom betablokkere, calciumantagonister og dosis af lægemidler, som kontrollerer væske- og elektrolytbalancen (se pkt. 4.5).

Galdeblære og relaterede tilfælde

Galdesten er meget almindeligt forekommende under behandling med octreotid og kan være forbundet med cholecystitis og dilatation af galdekanalen (se pkt. 4.8). Derudover er der efter markedsføring rapporteret tilfælde af kolelithiasis som komplikation hos patienter, der tager octreotid depotinjektionsvæske.

Det anbefales at udføre ultralydsundersøgelse af galdeblæren før behandling og med 6 måneders intervaller under behandlingen med octreotid depotinjektionsvæske.

Glucosemetabolisme

På grund af den hæmmende effekt på frigivelsen af GH, glucagon og insulin kan Octreoanne påvirke glucosereguleringen. Postprandial glucosetolerance kan være nedsat. Som rapporteret for patienter i behandling med s.c. octreotid kan en tilstand med vedvarende hyperglykæmi i nogle tilfælde induceres som følge af kronisk administration. Hypoglykæmi er også blevet rapporteret.

Hos patienter med samtidig type I-diabetes vil Octreoanne sandsynligvis påvirke glucosereguleringen og muligvis reducere insulinbehovet. Hos non-diabetikere og type II-diabetikere med delvist intakte insulinreserver kan s.c. administration af octreotid forårsage postprandial hyperglykæmi. Det anbefales derfor at monitorere glucosetolerance og den antidiabetiske behandling.

Da octreotid i relativt højere grad hæmmer sekretionen af GH og glucagon end af insulin, og da dets insulinhæmmende effekt er af kortere varighed, kan det hos patienter med insulinomer muligvis øge sværhedsgraden og forlænge varigheden af hypoglykæmi. Disse patienter bør monitoreres tæt.

Pancreasfunktion:

Der er observeret eksokrin pankreasinsufficiens (EPI) hos nogle patienter, der blev behandlet med octreotid for gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Symptomer på EPI kan omfatte steatorré, løs afføring, abdominal oppustethed og vægttab. Screening og passende behandling af EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør overvejes hos symptomatiske patienter.

Ernæring

Octreotid kan ændre absorptionen af fedt fra kosten hos nogle patienter.

Der er observeret nedsat niveau af B12-vitamin og abnorm Schillings test hos nogle patienter, som har fået octreotid. Det anbefales at monitorere B12-vitaminniveauet under behandling med Octreoanne hos patienter, der har nedsat niveau af B12-vitamin i anamnesen.

Natriumindhold

Octreoanne indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dosisjustering af lægemidler såsom betablokkere og calciumantagonister og af lægemidler, som kontrollerer væske- og elektrolytbalancen, kan være nødvendig, når Octreoanne indgives samtidig (se pkt. 4.4).

Dosisjustering af insulin og antidiabetika kan være nødvendig, når Octreoanne indgives samtidig (se pkt. 4.4).

Octreotid reducerer den intestinale absorption af ciclosporin og forsinker optagelsen af cimetidin.

Samtidig indgift af octreotid og bromocriptin øger biotilgængeligheden af bromocriptin.

Begrænsede publicerede data indikerer, at somatostatinanaloger kan nedsætte den metaboliske clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymer. Dette kan skyldes suppressionen af GH. Da det ikke kan udelukkes, at octreotid kan have denne virkning, bør andre lægemidler, der primært metaboliseres via CYP3A4, og som har et lille terapeutisk vindue, anvendes med forsigtighed (f.eks. quinidin, terfenadin).

Samtidig brug af radioaktive somatostatinanaloger

Somatostatin og dets analoger, såsom octreotid, binder kompetitivt til somatostatin­receptorer og kan påvirke effekten af radioaktive somatostatinanaloger. Administration af Octreoanne bør undgås i mindst 4 uger før administration af den radiofarmaceutiske behandling lutetium (177 Lu) oxodotreotid, som binder til somatostatinreceptorer. Hvis det er nødvendigt, kan patienter behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger indtil 24 timer før administration af lutetium (177Lu) oxodotreotid. Efter administration af lutetium (177Lu) oxodotreotid kan behandling med Octreoanne genoptages inden for 4 til 24 timer og bør seponeres igen 4 uger før næste administration af lutetium (177Lu) oxodotreotid.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (færre end 300 graviditeter) med anvendelse af octreotid til gravide kvinder, og i ca. en tredjedel af tilfældene er udfaldet af graviditeten ikke kendt. De fleste rapporter blev modtaget ved brug af octreotid efter markedsføring, og mere end 50 % af graviditeterne blev rapporteret hos patienter med akromegali. De fleste af kvinderne fik octreotid i løbet af det første trimester af graviditeten med doser fra 100-1.200 mikrogram octreotid s.c./dag eller 10-40 mg octreotid depotinjektionsvæske/måned. Medfødte abnormiteter blev rapporteret i ca. 4 % af de graviditeter, hvor udfaldet er kendt. For disse tilfælde mistænkes der ingen kausal sammenhæng med octreotidbehandling.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

 For en sikkerheds skyld bør Octreoanne undgås under graviditet (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om octreotid udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at octreotid udskilles i mælk. Patienter i behandling med Octreoanne bør ikke amme.

Fertilitet

Det er ukendt, om octreotid påvirker human fertilitet. Sent nedsunkne testikler sås hos hanligt afkom af hunner behandlet under graviditet og amning. Octreotid påvirkede dog ikke fertiliteten negativt hos han- og hunrotter ved doser på op til 1 mg/kg kropsvægt pr. dag (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Octreoanne påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal rådes til at være forsigtige, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, hvis de oplever svimmelhed, asteni/træthed eller hovedpine under behandling med Octreoanne.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af bivirkningsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret under behandling med octreotid, er gastrointestinale gener, lidelser i nervesystemet, lever- og galdevejslidelser samt forstyrrelser i metabolisme og ernæring.

De hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske studier med octreotid var diarré, abdominalsmerter, kvalme, flatulens, hovedpine, galdesten, hyperglykæmi og obstipation. Andre hyppigt forekommende bivirkninger var svimmelhed, lokaliseret smerte, kolesterol/salt-ophobning, forstyrrelser i thyroideafunktionen (f.eks. nedsat thyroideastimulerende hormon (TSH), nedsat total-T4 og nedsat frit-T4), løs afføring, nedsat glucosetolerance, opkastning, asteni og hypoglykæmi.

 Bivirkningstabel

 Nedenstående bivirkninger i tabel 1 er indsamlet fra kliniske studier med octreotid.

 Bivirkningerne er angivet efter hyppighed med den hyppigste først.

Hyppigheden er defineret efter følgende inddeling: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), inkl. isolerede rapporter. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

 **Tabel 1: Bivirkninger rapporteret under kliniske studier**

|  |
| --- |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig: | Diarré, abdominalsmerter, kvalme, obstipation, flatulens. |
| Almindelig: | Dyspepsi, opkastning, oppustet abdomen, steatorré, løs afføring, misfarvning af fæces. |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig: | Hovedpine. |
| Almindelig: | Svimmelhed. |
| **Det endokrine system** |
| Almindelig: | Hypothyroidisme, thyroideasygdom (f.eks. nedsat thyroideastimulerende hormon (TSH), nedsat total-T4 og nedsat frit‑T4). |
| **Lever og galdeveje** |
| Meget almindelig: | Galdesten. |
| Almindelig: | Cholecystitis, kolesterol/salt-ophobning, hyperbilirubinæmi. |
| **Metabolisme og ernæring**  |
| Meget almindelig: | Hyperglykæmi. |
| Almindelig: | Hypoglykæmi, nedsat glucosetolerance, anoreksi. |
| Ikke almindelig: | Dehydrering. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig: | Reaktioner på injektionsstedet. |
| Almindelig: | Asteni. |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig: | Forhøjede aminotransferaser. |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | Kløe, udslæt, alopeci. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig: | Dyspnø. |
| Hjerte |
| Almindelig: | Bradykardi. |
| Ikke almindelig: | Takykardi. |

Efter markedsføring

Spontant rapporterede bivirkninger er vist i tabel 2. Disse er frivilligt rapporteret, og det er ikke altid muligt at bestemme hyppigheden pålideligt eller at give en kausal sammenhæng med indtagelse af lægemidlet.

 **Tabel 2: Bivirkninger fået fra spontane indrapporteringer**

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem** |
| Trombocytopeni. |
| **Immunsystemet** |
| Anafylaktiske reaktioner, allergi/overfølsomhedsreaktioner. |
| **Hud og subkutane væv** |
| Urticaria. |
| **Lever og galdeveje** |
| Akut pankreatitis, akut hepatitis uden kolestase, hepatitis med kolestase, kolestase, gulsot, kolestatisk gulsot. |
| **Hjerte** |
| Arytmier. |
| **Undersøgelser** |
| Forhøjet alkalisk phosphatase og forhøjet gamma-glutamyltransferase. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Galdeblære og relaterede reaktioner*

Somatostatinanaloger har vist sig at hæmme galdeblærens kontraktilitet og mindske galdesekretionen, hvilket kan føre til abnormaliteter eller kolesterol/salt-ophobning. Ved behandling i længere tid med subkutan octreotid er der rapporteret udvikling af galdesten hos 15-30 % af patienterne. Forekomsten i befolkningen generelt (i aldersgruppen 40-60 år) er 5-20 %. Langtidsbehandling med octreotid hos patienter med akromegali eller gastrointestinale pankreatiske endokrine tumorer tyder på, at behandling med octreotid ikke øger hyppigheden af galdesten sammenlignet med s.c. behandling. Hvis galdesten opstår, er de som regel asymptomatiske. Symptomgivende galdesten bør behandles enten ved opløsning med galdesyrer eller kirurgisk.

*Mave-tarm-kanalen*

I sjældne tilfælde kan gastrointestinale bivirkninger ligne akut intestinal obstruktion med progressiv abdominal udspiling, svære epigastriske smerter, abdominal ømhed og defense. Det vides, at hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger aftager over tid ved fortsat behandling.

*Hypersensitivitet og anafylaktiske reaktioner*

Hypersensitivitet og allergiske reaktioner er blevet rapporteret efter markedsføring. Når disse opstår, påvirker de som oftest huden og sjældent mund og luftveje. Der har været rapporteret enkelte tilfælde af anafylaktisk shock.

*Reaktioner på injektionsstedet*

Reaktioner på injektionsstedet inkl. smerte, rødme, blødning, kløe, hævelse eller induration blev ofte rapporteret hos patienter, der fik octreotid depotinjektionsvæske. I de fleste tilfælde krævede disse reaktioner dog ikke klinisk intervention.

*Metabolisme og ernæring*

Selvom fedtindholdet i fæces kan øges, er der indtil nu ikke set tegn på, at langtids­behandling med octreotid kan medføre fejlernæring på grund af malabsorption.

*Pancreasenzymer*

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om akut pankreatitis inden for de første timer eller dage efter behandling med s.c. octreotid. Tilstanden ophørte ved seponering af behandlingen. Cholelithiasisinduceret pankreatitis er desuden blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med s.c. octreotid.

*Hjerte*

Bradykardi er en almindelig bivirkning ved behandling med somatostatinanaloger. EKG-ændringer som QT-forlængelse, akseskift, tidlig repolarisering, *low voltage*, R/S-overgang, tidlig R-tak progression og ikke-specifikke ændringer i ST-T‑bølgen blev observeret både hos karcinoide patienter og hos patienter med akromegali. En sammenhæng mellem disse hændelser og octreotid er ikke fastslået, fordi mange af disse patienter har underliggende hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni*

Trombocytopeni er blevet rapporteret efter markedsføring, især under behandling med octreotid injektionsvæske (i.v) hos patienter med levercirrose, og under behandling med octreotid depotinjektionsvæske. Dette er reversibelt efter seponering af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret et begrænset antal utilsigtede overdoseringer med octreotid depotinjektionsvæske. Doserne varierede fra 100 mg til 163 mg/måned. Den eneste rapporterede bivirkning var hedeture.

Det er rapporteret, at cancerpatienter har fået octreotid depotinjektionsvæske i doser på op til 60 mg/måned og op til 90 mg/2 uger. Disse doser var generelt veltolererede, men følgende bivirkninger er blevet rapporteret: hyppig vandladning, træthed, depression, angst og koncentrationsbesvær.

Behandling ved overdosering er symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

BEGR – Kun til sygehuse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: H 01 CB 02. Somatostatin og analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Octreotid er et syntetisk oktapeptidderivat af det naturligt forekommende somatostatin med sammenlignelige farmakologiske virkninger, men med betydelig længere virkningsvarighed. Octreotid hæmmer patologisk øget sekretion af GH og af peptider og serotonin produceret i det gastro-entero-pankreatiske (GEP-) endokrine system.

Hos dyr er octreotid en mere potent hæmmer af frigivelsen af GH, glucagon og insulin end somatostatin og med større selektivitet for GH- og glucagonsuppression.

Hos raske frivillige er det blevet vist, at octreotid, i lighed med somatostatin, hæmmer:

* frigivelse af GH, stimuleret af arginin og anstrengelses- og insulininduceret hypoglykæmi.
* postprandial frigivelse af insulin, glucagon, gastrin og andre peptider i det GEP-endokrine system samt arginin-stimuleret frigivelse af insulin og glucagon.
* "thyrotropin releasing hormon" (TRH)-stimuleret frigivelse af thyreoidea-stimulerende hormon (TSH).

I modsætning til somatostatin hæmmer octreotid fortrinsvis sekretion af GH frem for insulin, og der ses ikke *rebound*-hormonhypersekretion (det vil sige af GH hos patienter med akromegali) efter administration.

Hos patienter med akromegali giver Octreoanne, der er en depotinjektionsvæske indeholdende octreotid beregnet til gentagen administration hver 4. uge, en konstant terapeutisk serumkoncentration af octreotid. Derved reduceres GH-koncentrationen vedvarende, og IGF-1-koncentrationen normaliseres hos flertallet af patienterne. Hos de fleste patienter reducerer octreotid de kliniske symptomer, som f.eks. hovedpine, perspiration, paræstesier, træthed, osteoartralgi og karpaltunnelsyndrom markant. Hos en betydelig del (50 %) af tidligere ubehandlede akromegali-patienter med GH-udskillende hypofyseadenom medførte behandlingen med octreotid depotinjektionsvæske en reduktion i tumorvolumen på >20 %.

Der er rapporteret tumorsvind (inden operation) med octreotid depotinjektionsvæske hos enkelte patienter med GH-udskillende hypofyseadenom. Operation bør dog ikke udsættes.

Hos patienter med funktionelle tumorer i det gastro-entero-pankreatiske endokrine system giver behandling med Octreoanne en vedvarende kontrol af symptomer relateret til den underliggende sygdom.

Virkningen af octreotid på forskellige typer af gastro-entero-pankreatiske tumorer er:

Karcinoide tumorer

Administration af octreotid kan medføre forbedring af symptomerne, særligt af ansigtsrødme og diarré. I mange tilfælde er dette ledsaget af et fald i plasmaserotonin og reduceret udskillelse af 5-hydroxyindoledikkesyre i urinen.

VIPom

De biokemiske karakteristika ved disse tumorer er overproduktion af vasoaktivt intestinalt peptid (VIP). I de fleste tilfælde medfører administration af octreotid lindring af den svære sekretoriske diarré, der er typisk for tilstanden, med deraf følgende forbedring i livskvalitet. Dette ledsages af en forbedring i de relaterede elektrolytforstyrrelser, f.eks. hypokaliæmi, hvilket muliggør seponering af enteral og parenteral væske- og elektrolyttilskud. Hos nogle patienter indikerer CT-scanning en langsommere eller ophørt tumorprogression eller sågar mindsket tumormasse, særligt ved levermetastaser. Klinisk bedring ledsages som regel af et fald i plasma-VIP-niveau, som kan falde til normalområdet.

Glukagonom

Administration af octreotid resulterer i de fleste tilfælde ibetydelig forbedring af det nekroniserende migrerende udslæt, som er karakteristisk for tilstanden. Octreotids virkning på let diabetes mellitus, som hyppigt forekommer, er ikke udtalt og medfører sædvanligvis ikke nedsat behov for insulin eller orale antidiabetika.

Octreotid medfører bedring af diarré og giver dermed vægtforøgelse hos de berørte patienter. Selvom administration af octreotid ofte medfører en umiddelbar reduktion i plasmaglucagon, opretholdes denne reduktion som regel ikke over en længere behandlingsperiode på trods af fortsat symptomlindring.

Gastrinomer/Zollinger/Ellison syndrom

Behandling med protonpumpehæmmere eller H2-receptorantagonister kontrollerer generelt hypersekretion af mavesyre. Diarré, som også er et fremtrædende symptom, kan dog muligvis ikke lindres tilstrækkeligt med protonpumpehæmmere eller H2-receptorantagonister. Octreoanne kan reducere hypersekretion af mavesyre yderligere og forbedre symptomer, inklusive diarré, da det medfører suppression af forhøjede gastrinniveauer hos nogle patienter.

Insulinomer

Administration af octreotid medfører et fald i cirkulerende immunreaktivt insulin. Hos patienter med operable tumorer kan octreotid medvirke til at genopbygge og vedligeholde normoglykæmi før operation. Hos patienter med inoperable benigne eller maligne tumorer kan glykæmisk kontrol muligvis forbedres, også uden samtidig vedvarende reduktion i koncentrationen af cirkulerende insulin.

Fremskredne neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen eller af ukendt primær oprindelse, hvor oprindelse uden for mave-tarm-kanalen kan udelukkes

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie (PROMID) viste, at octreotid depotinjektionsvæske hæmmer tumorvækst hos patienter med fremskredne neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen. 85 patienter blev randomiseret til at blive behandlet med octreotid depotinjektionsvæske 30 mg hver 4. uge (n=42) eller placebo (n=43) i 18 måneder eller indtil tumorprogression eller død.

De primære inklusionskriterier var: behandlingsnaiv; tumor histologisk bekræftet; lokalt inoperabel eller metastatisk veldifferentieret; funktionelt aktive eller inaktive neuroendokrine tumorer/karcinomer; primær tumor lokaliseret i mave-tarm-kanalen eller af ukendt oprindelse med formodet udspring i mave-tarm-kanalen, hvor det er udelukket, at primær tumor er i pankreas, bryst eller andetsteds.

Det primære endepunkt var tid til tumorprogression eller tumorrelateret død (TTP).

I *intent-to-treat* analysepopulationen (ITT) (alle randomiserede patienter) blev der observeret hhv. 26 og 41 tumorprogressioner eller tumorrelaterede dødsfald i octreotid depotinjektionsvæske- og placebogrupperne (HR=0,32; 95 % CI 0,19 til 0,55; p=0,000015).

I den konservative *intent-to-treat* analysepopulation (cITT), hvor 3 patienter blev ekskluderet ved randomisering, blev der observeret hhv. 26 og 40 tumorprogressioner eller tumorrelaterede dødsfald i octreotid depotinjektionsvæske- og placebogrupperne (HR=0,34; 95 % CI 0,20 til 0,59; p=0,000072; Figur 1). Mediantid til tumorprogression var 14,3 måneder (95 % CI 11,0 til 28,8 måneder) i octreotid depotinjektionsvæske-gruppen og 6,0 måneder (95 % CI 3,7 til 9,4 måneder) i placebogruppen.

I *per-protokol* analysepopulationen (PP), hvor flere patienter blev ekskluderet i slutningen af forsøget, blev der observeret hhv. 19 og 38 tumorprogressioner eller tumorrelaterede dødsfald i octreotid depotinjektionsvæske- og placebogrupperne (HR=0,24; 95 % CI 0,13 til 0,45; p=0,0000036).

 **Figur 1: Kaplan-Meier estimater af tid til tumorprogression eller tumorrelateret død (TTP), sammenlignende octreotid depotinjektionsvæske med placebo (konservativ *intent-to-treat* population)**

Placebo: 40 hændelser

Median 6,0 måneder

octreotid LAR 26 hændelser

Median 14,3 måneder

Patienter

i risiko

Tid siden randomisering (måneder)

Andel af patienter

Logrank test stratificeret ved funktionel aktivitet: p=0,000072, HR= 0,34 [95 % CI 0,20-0,59]

**Tabel 3: TTP-resultater pr. analysepopulation**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **TTP- hændelser** | **Median tid til tumor-progression****måneder [95 % CI]** | **HR [95 % CI]****p-værdi\*** |
| **Octreotid****Depotinjektions-væske** | **Placebo** | **Octreotid depotinjektions-væske** | **Placebo** |
| ***Intent-to-treat*** | 26 | 41 | NR | NR | 0,32[95 % CI 0,19 til 0,55] p=0,000015 |
| **Konservativ *intent-to-treat*** | 26 | 40 | 14,3[95 % CI11,0 til 28,8] | 6,0[95 % CI3,7 til 9,4] | 0,34[95 % CI 0,20 til 0,59] p=0,000072 |
| ***Pr. protokol*** | 19 | 38 | NR | NR | 0,24[95 % CI 0,13 til 0,45] p=0,0000036 |
| NR = Not reported; HR = *Hazard ratio*\*Log-rank test stratificeret ved funktionel aktivitet |

Behandlingseffekten var sammenlignelig hos patienter med funktionelt aktive (HR=0,23; 95 % CI 0,09 til 0,57) og inaktive tumorer (HR=0,25; 95 % CI 0,10 til 0,59).

Efter 6 måneders behandling blev der observeret stabil sygdom hos 67 % af patienterne i octreotid depotinjektionsvæskegruppen og hos 37 % af patienterne i placebogruppen.

På baggrund af den signifikante kliniske fordel ved behandling med octreotid depotinjektionsvæske, observeret i denne forud planlagte interimanalyse, blev yderligere rekruttering stoppet.

Sikkerheden ved brug af octreotid depotinjektionsvæske i dette forsøg var overensstemmende med lægemidlets allerede kendte sikkerhedsprofil.

Behandling af TSH-udskillende hypofyseadenomer

Det er vist, at i.m.-injektion af octreotid depotinjektionsvæske hver 4. uge supprimerer forhøjede thyroideahormoner, normaliserer TSH og forbedrer de kliniske symptomer på hyperthyroidisme hos patienter med TSH-udskillende adenomer. Effekten af behandling med octreotid depotinjektionsvæske nåede statistisk signifikans efter 28 dage sammenlignet med *baseline*, og virkningen fortsatte i op til 6 måneder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter i.m. enkeltinjektioner af octreotid depotinjektionsvæske når serum-octreotid et kortvarigt initialt maksimum inden for 1 time efter administration efterfulgt af et progressivt fald til et lavt ikke-detekterbart octreotidniveau inden for 24 timer. Efter dette initiale maksimum på dag 1 opretholdes octreotidkoncentrationen på et subterapeutisk niveau hos de fleste patienter de følgende 7 dage. Herefter stiger plasmakoncentrationen igen og når omkring dag 14 en plateaukoncentration, som forbliver relativt konstant de efterfølgende 3-4 uger. Maksimumkoncentrationen, som ses den første dag, er lavere end koncentrationen i plateaufasen, og mindre end 0,5 % af den totale lægemiddelfrigivelse finder sted i løbet af den første dag. Efter ca. dag 42 falder octreotidkoncentrationen langsomt sideløbende med den afsluttende nedbrydning af lægemiddelformens polymermatrix.

For akromegalipatienter er plateaukoncentrationerne af octreotid efter en enkelt dosis på 10 mg, 20 mg og 30 mg henholdsvis 358 ng/l, 926 ng/l og 1.710 ng/l. *Steady state* nås efter 3 injektioner med 4 ugers interval, og plateaukoncentrationerne er ca. 1,6 til 1,8 gange højere svarende til ca. 1.557 ng/l og 2.384 ng/l efter flere injektioner af henholdsvis 20 mg og 30 mg octreotid depotinjektionsvæske.

Hos patienter med karcinoide tumorer steg middel (og median) *steady state-*serumkoncentrationen af octreotid også lineært efter gentagne injektioner med 10 mg, 20 mg og 30 mg octreotid depotinjektionsvæske indgivet hver 4. uge og var henholdsvis 1.231 (894) ng/l, 2.620 (2.270) ng/l og 3.928 (3.010) ng/l.

Octreotid akkumuleres ikke i kroppen, ud over hvad der forventes for overlappende udløsningsprofiler, vurderet på baggrund af data fra behandling i op til 28 måneder.

Fordeling og biotransformation

Den farmakokinetiske profil af octreotid efter injektion af octreotid depotinjektionsvæske afspejler udløsningsprofilen fra polymermatrixen og dets metabolisering. Efter frigivelse til det systemiske kredsløb fordeles octreotid i overensstemmelse med dets kendte farmakokinetiske egenskaber som beskrevet for s.c. administration. *Steady state*-fordelingsvolumet af octreotid er 0,27 l/kg og totalclearance 160 ml/min. Plasmaproteinbindingen er ca. 65 %, og bindingen til blodlegemer er negligeabel.

Farmakokinetiske data fra et begrænset antal blodprøver fra pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med hypotalamisk fedme, der fik octreotid depotinjektionsvæske 40 mg en gang om måneden, viste gennemsnitlige dal-plasmakoncentrationer af octreotid på 1.395 ng/l efter den første injektion og 2.973 ng/l ved *steady state*. Der blev observeret en høj inter-individuel variation.

*Steady state* octreotid-dal-koncentrationen korrelerede ikke med alder og BMI, men korrelerede moderat med kropsvægt (52,3 til 133 kg) og var signifikant forskellig mellem mandlige og kvindelige patienter, ca. 17 % højere for kvindelige patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier af toksicitet efter akutte og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet viste ingen speciel risiko for mennesker.

Reproduktionsstudier hos dyr viste ikke nogen teratogene, embryo/føtale eller andre reproduktionspåvirkninger pga. octreotid ved forældredoser på op til 1 mg/kg/dag. Der sås nogen forsinkelse af fysiologisk vækst hos rotteafkom, hvilket var forbigående og kunne tilskrives GH-hæmning, udløst af voldsom farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Der blev ikke udført specifikke studier på unge rotter. I de præ-, og postnatale udviklingsstudier blev der observeret nedsat vækst og modning af F1-afkom fra hunrotter, som fik octreotid gennem hele graviditeten og ammeperioden. Sent nedsunkne testikler sås hos hanligt F1-afkom, men fertiliteten hos de påvirkede F1-hanunger forblev normal. Ovenstående observationer var således forbigående og betragtes som en konsekvens af GH-hæmning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver (hætteglas):

Poly(DL-lactid-co-glycolid) (45:55)

Mannitol (E421).

Solvens (fyldt sprøjte):

Carmellosenatrium

Mannitol (E421)

Poloxamer

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, da der ikke forelægger kompatibilitetsstudier.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Dette lægemiddel må ikke opbevares efter rekonstitution (skal anvendes straks).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Octreoanne kan på injektionsdagen opbevares ved op til 25 °C.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold efter rekonstitution.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Octreoanne 10 mg: Hver enhed indeholder en plastikbakke indeholdende et hætteglas af glas med en gummiprop (chlorobutyl-gummi) forseglet med en beskyttelseshætte af aluminium med et mørkeblåt flip-off-låg, en farveløs fyldt sprøjte med en hætte og et stempel (brombutyl-gummi) med 2 ml solvens, en hætteglasadapter og en sikkerhedskanyle. Hætteglasset indeholder pulver til injektion, suspension.

Pakninger forefindes med en og tre enheder.

Octreoanne 20 mg: Hver enhed indeholder en plastikbakke indeholdende et hætteglas af glas med en gummiprop (chlorobutyl-gummi) forseglet med en beskyttelseshætte af aluminium med et orange flip-off-låg, en farveløs fyldt sprøjte med en hætte og et stempel (brombutyl-gummi) med 2 ml solvens, en hætteglasadapter og en sikkerhedskanyle. Hætteglasset indeholder pulver til injektion, suspension.

Pakninger forefindes med en og tre enheder.

Octreoanne 30 mg: Hver enhed indeholder en plastikbakke indeholdende et hætteglas af glas med en gummiprop (chlorobutyl-gummi) forseglet med en beskyttelseshætte af aluminium med et mørkerødt flip-off-låg, en farveløs fyldt sprøjte med en hætte og et stempel (brombutyl-gummi) med 2 ml solvens, en hætteglasadapter og en sikkerhedskanyle. Hætteglasset indeholder pulver til injektion, suspension.

Pakninger forefindes med en og tre enheder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**Vejledning i tilberedning og intramuskulær injektion af Octreoanne**

KUN TIL DYB INTRAGLUTEAL INJEKTION

**Indhold i injektionssættet**

|   |
| --- |
| **a** | Et hætteglas med Octreoanne-pulver. |
| **b** | En fyldt sprøjte med solvens til rekonstitution.  |
| **c** | En hætteglasadapter til rekonstitution af lægemidlet.  |
| **d** | En sikkerhedskanyle.  |

Følg nedenstående vejledning nøje for at sikre en fuldstændig rekonstitution af Octreoanne inden dyb intragluteal injektion.

Der er 3 kritiske trin i rekonstitutionen af Octreoanne. **Hvis de ikke følges, kan det medføre, at medicinen ikke indgives korrekt.**

* **Injektionskittet skal have stuetemperatur**. Tag injektionskittet ud af køleskabet, og lad det stå ved stuetemperatur i minimum 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.
* Lad hætteglasset stå i 5 minutter efter at have tilført solvens for **at sikre, at pulveret er helt gennemvædet**.
	+ Efter gennemvædning: **Ryst hætteglasset moderat** i vandret retning i minimum 30 sekunder, **indtil der er dannet en ensartet suspension**. Octreoanne suspension skal først tilberedes **umiddelbart** inden administration.

Octreoanne bør kun administreres af dertil uddannet personale.

| Trin 1* Tag pakningen med Octreoanne (injektionskittet) ud af køleskabet.

**BEMÆRK: Det er vigtigt først at starte rekonstitutionsproceduren, når injektionskittet opnår stuetemperatur. Lad injektionskittet stå ved stuetemperatur i minimum 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.**Bemærk: Injektionskittet kan om nødvendigt køles ned igen.  |     |
| --- | --- |
| Trin 2* Fjern plastikhætten fra hætteglasset, og rens gummiproppen på hætteglasset med en spritserviet.
* Fjern filmlåget fra pakningen med hætteglasadapteren, og fjern hætteglasadapteren fra dens pakning ved at holde mellem beskyttelseshætten og skørtet. **RØR IKKE** toppen af udstyret på noget sted.
* Placer hætteglasset på en plan overflade. Placer hætteglasadapteren på toppen af hætteglasset og skub den helt ned, så den klikker på plads med et hørligt "klik".
* Rengør spidsen af hætteglasadapteren med en spritserviet.
 |  |
|  |  |
| Trin 3* Fjern den glatte hvide hætte fra sprøjten, der er fyldt med solvens, og skru sprøjten på hætteglasadapteren.
* Skub langsomt stemplet helt i bund for at overføre al solvensen til hætteglasset.
 |  |
|  |  |
|  |  |
| Trin 4 **BEMÆRK: Det er vigtigt at lade hætteglasset stå i minimum 5 minutter** for at sikre, at solvensen har gennemvædet pulveret fuldstændigt.Bemærk: Det er normalt, hvis stemplet bevæger sig opad, da der kan være et let overtryk i hætteglasset. * **På dette tidspunkt skal patienten forberedes til injektionen.**
 |  |
| Trin 5 * Efter gennemvædningen sikres det, at stemplet presses helt i bund i sprøjten.

**BEMÆRK:** Hold stemplet i bund, og ryst hætteglasset **moderat** i vandret retning i **minimum 30 sekunder,** så pulveret er fuldstændigt opslæmmet (mælkeagtig, ensartet suspension). **Gentag den moderate omrystning i endnu** **30 sekunder, hvis pulveret ikke er fuldstændigt opslæmmet.**  |  |
| Trin 6* Vend sprøjte og hætteglas med bunden i vejret, træk langsomt stemplet tilbage, og træk hele indholdet fra hætteglasset ind i sprøjten.
* Skru sprøjten af hætteglasadapteren.
 |  |
|  |  |
| Trin 7* Klargør injektionsstedet med en spritserviet.
* Skru sikkerhedskanylen på sprøjten.
* Hvis umiddelbar administration bliver forsinket, så **ryst igen** forsigtigt sprøjten for at opnå en mælkeagtig, ensartet suspension.
* Træk beskyttelseshætten af kanylen med en lige bevægelse.
 |  |
| * Bank forsigtigt på sprøjten for at fjerne synlige luftbobler, og pres dem ud af sprøjten.
* Gå **med det samme** til Trin 8 for omgående administration til patienten. Enhver forsinkelse kan resultere i bundfældning.
 |  |
| Trin 8* Octreoanne må kun gives ved dyb intragluteal injektion, **ALDRIG** intravenøst.
* Stik kanylen helt ind i den venstre eller højre sædemuskel i en 90° vinkel ud fra huden.
* Træk langsomt stemplet tilbage for at tjekke, at ingen blodårer er perforerede (positionen skal ændres, hvis en blodåre er penetreret).
* Pres stemplet **langsomt** i bund, indtil sprøjten er tom. Tag kanylen ud fra injektionsstedet, og aktivér sikkerhedsbeskyttelsen (som vist i **Trin 9)**.
 |  **90o vinkel****Injektionssteder** |
| Trin 9* Aktiver kanylens sikkerhedsbeskyttelse ved hjælp af en af de to viste metoder:
* enten tryk det hængslede stykke af sikkerhedsbeskyttelsen ned mod en hård overflade (figur A)
* eller skub hængslet fremover med din finger (figur B).
* Når du hører et "klik", betyder det korrekt aktivering.
* Bemærk: Noter patientens injektionssted, og skift fra måned til måned.
* Smid straks sprøjten ud i en kanyleboks beregnet til skarpe genstande.
 |  |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 60335

20 mg: 60336

30 mg: 60337

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. maj 2022