12. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Octreotid ”Sun”, injektionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27603

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Octreotid ”Sun”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Én ampul med 1 ml opløsning til injektion indeholder octreotidacetat svarende til 0,05 milligram octreotid.

 Én ampul med 1 ml opløsning til injektion indeholder octreotidacetat svarende til 0,1 milligram octreotid.

 Én ampul med 1 ml opløsning til injektion indeholder octreotidacetat svarende til 0,5 milligram octreotid.

 Multidosishætteglas af 5 ml opløsning til injektion indeholder octreotidacetat svarende til 1 milligram octreotid; 1 ml opløsning indeholder 0,2 milligram octreotid.

Et multidosis hætteglas med 5 ml opløsning til injektion indeholder octreotidacetat svarende til 1 milligram octreotid; 1 ml opløsning indeholder 0,2 milligram octreotid.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning.

 En klar, farveløs opløsning.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Til symptomatisk kontrol og reduktion af niveauerne af væksthormon (GH) og IGF-1 plasma i patienter med akromegali, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret af kirurgi eller strålebehandling. Octreotid er indiceret til patienter med akromegali, som ikke er egnede eller ikke villige til at blive opereret i den mellemliggende periode, indtil hele virkningen af strålebehandlingen indtræder.

Til afhjælpning af symptomer forbundet med gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine tumorer, f.eks. carcinoide tumorer med karakteristika for carcinoidsyndrom (se pkt. 5.1).

Octreotid er ikke en antitumorbehandling, og er ikke helbredende i disse patienter.

Forebyggelse af komplikationer efter bugspytkirtelkirurgi.

Krisehåndtering til standsning af blødning og til beskyttelse mod ny blødning på grund af gastro-øsofageale varicer i patienter med cirrose. Octreotid skal bruges i forbindelse med specifik behandling, så som endoskopisk scleroterapi.

Behandling af skjoldbruskkirtel stimulerende hormoner (TSH)-secernerende hypofyseadenomer:

- når sekretion ikke er normaliseret efter kirurgi og/eller strålebehandling

- i patienter hvor kirurgi er uhensigtsmæssig

- i bestrålede patienter, indtil strålebehandling er effektiv.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Akromegali*

Indledningsvis 0,05 - 0,1 mg subkutant hver 8. eller 12. time. Dosisjustering bør være baseret på månedlig vurdering af GH- og IGF-1-niveauer (mål: GH < 2,5ng/ml, IGF-1 inden for normalområdet) samt kliniske symptomer og tolerabilitet. Til de fleste patienter er den optimale daglige dosis normalt 0,3 mg. Der bør ikke gives mere end 1,5 mg pr. dag. Hos patienter med en stabil dosis af ocreotid bør vurdering af GH foretages hver 6. måned.

Behandlingen bør afbrydes, såfremt der inden for tre måneder efter behandlingens start ikke observeres en relevant reduktion af væksthormonniveauer, og der ikke er sket en forbedring af kliniske symptomer.

*Gastro-entero-pancreatisk endocrine tumorer*

Indledningsvis en dosis på 0,05 mg én eller to gange dagligt via subkutan injektion. Afhængigt af klinisk respons, effekt på niveauer af tumor-producerede hormoner (i tilfælde af carcinoid tumorer, på ekskretion med urinen af 5-hydroxyindolylacetat) og tolerabilitet, kan dosis forøges gradvist til 0,1 - 0,2 mg tre gange dagligt. I ekstraordinære tilfælde kan en højere dosis være påkrævet. Vedligeholdelsesdoser skal justeres individuelt.

Ved carcinoide tumorer anbefales fortsat behandling ikke, såfremt der ikke er opnået en gunstig virkning inden for en uge med behandling med maksimal tolereret dosis octreotid.

*Komplikationer efter bugspytkirtelkirurgi*

0,1 mg tre gange dagligt ved subkutan injektion i syv på hinanden følgende dage, startende på dagen for operationen og mindst én time før laparotomi.

*Blødende gastro-øsofageale varicer*

25 mikrogram/time i 5 dage som kontinuerlig intravenøs infusion. Octreotid kan bruges fortyndet med fysiologisk saltopløsning.

I cirrhotiske patienter med blødende gastro-øsofageale varicer, er octreotid blevet godt tolereret som kontinuerlig intravenøs infusion i doser på op til 50 mikrogram/time i 5 dage.

*Behandling af TSH-secernerende hypofyseadenomer*

Den generelt set mest effektive dosering er 100 mikrogram tre gange dagligt ved subkutan injektion. Doseringen kan justeres i henhold til responser fra TSH og thyroidehormoner. Der er behov for mindst 5 dages behandling for at bedømme virkningen.

*Anvendelse i ældre*

I ældre patienter, der behandles med octreotid, er der ikke bevis for reduceret tolerabilitet eller ændrede dosiskrav.

*Pædiatrisk population*

Erfaring med octreotid i børn er begrænset.

*Anvendelse i patienter med nedsat leverfunktion*

I patienter med levercirrose kan halveringstiden for octreotid blive øget og kan kræve en justering af vedligeholdelsesdosen.

*Anvendelse i patienter med nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke den samlede eksponering (AUC, området under kurven) for octreotid ved subkutan administration, og det er således ikke nødvendigt at justere dosis af octreotid.

Administration

Subkutan eller intravenøs anvendelse.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning

Ampuller: anvisninger for intravenøs administration findes i pkt. 6.6.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml injektionsvæske, opløsning (hætteglas med flere doser): dette produkt må ikke anvendes til intravenøs administration. Kun til subkutan anvendelse.

Anvisninger for subkutan administration findes i pkt. 6.6.

* 1. **Kontraindikationer**

Kendt 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 væksthormon (GH) secernerende hypofysetumorer til tider kan vokse, hvilket forårsager alvorlige komplikationer (f.eks. synsfeltdefekt), er det vigtigt, at alle patienter overvåges omhyggeligt. Hvis der er bevis for, at tumoren vokser, kan alternativ behandling være tilrådelig.

De terapeutiske fordele ved en reduktion af niveauerne af væksthormon (GH) og en normalisering af koncentrationen af insulinlignende vækstfaktor 1 (IGF-1) i kvindelige akromegalipatienter kunne potentielt set reetablere fertiliteten. Fødedygtige kvindelige patienter bør informeres om at bruge tilstrækkelig prævention (hvis nødvendigt) under behandling med octreotid (se også pkt. 4.6).

Thyroidfunktion bør overvåges i patienter, der modtager længerevarende octreotidbehandling.

Leverfunktionen bør overvåges under octreotidterapi.

Kardiovaskulært relaterede hændelser

Der er rapporteret normale tilfælde af bradykardi. Dosisjustering af medicinske produkter som betablokkere, kalciumkanalblokkere eller midler til kontrol af væske- og elektrolytbalance kan være nødvendig. (se pkt. 4.5).

Tilfælde af atrioventrikulært blok (inklusive fuldstændigt atrioventrikulært blok) blev indberettet hos patienter, der fik høje doser som kontinuerlig infusion (100 mikrogram/time), og hos patienter, der fik octreotid som intravenøs bolus (50 mikrogram bolus efterfulgt af 50 mikrogram/time som kontinuerlig infusion). Den maksimale dosis på 50 mikrogram/time bør derfor ikke overskrides (se pkt. 4.2). Patienter, der får høje doser af octreotid intravenøst, bør være under tilstrækkelig kardiel overvågning.

Galdeblære og relaterede hændelser

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. Det anbefales derfor at udføre ultralydsundersøgelse af galdeblæren før behandling og med 6-12 måneders intervaller under behandling med Octreotid.

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.

Endokrine GEP-tumorer

I sjældne tilfælde kan gastroenteropankreatiske endokrine tumorer pludselig undslippe symptomatisk kontrol ved octreotid, hvilket medfører hurtig tilbagevenden af alvorlige symptomer. Hvis behandlingen stoppes, kan symptomerne forværres eller komme igen.

Glukosemetabolisme

På grund af den inhiberende virkning på væksthormon, glucagon og insulinfrigivelse, kan octreotid påvirke regulering af glucose. Postprandial glucosetolerance kan være svækket, og i nogle tilfælde kan en tilstand med vedvarende hyperglykæmi induceres som et resultat af kronisk administration. Der er også blevet rapporteret hypoglykæmi.

Octreotid kan forøge dybden og varigheden af insulinchok i patienter med insulinom. Det skyldes, at det er relativt mere effektivt til inhibition af væksthormon og glucogonsecernering end til inhibition af insulin samt at dets varighed for inhibition af insulin er kortere. Disse patienter bør nøje overvåges ved introduktion af octreotidbehandlingen og ved hver dosisændring. Markante udsving i blodsukkeret kan muligvis reduceres ved mindre og hyppigere doser.

Octreotid kan reducere behovet for insulin i patienter med type I diabetes mellitus. Hos ikke-diabetikere og type II-diabetikere med særligt intakte insulinreserver kan administration af octreotid resultere i prandial stigning i glykæmi. Det anbefales derfor at overvåge glukosetolerance og diabetesbehandling.

Øsofageale varicer

Da der efter blødningshændelser fra øsofageale varicer er en øget risiko for udvikling af insulin-krævende diabetes eller for ændringer i insulinkrav i patienter med allerede bestående diabetes, er en passende overvågning af blodsukkerniveauerne obligatorisk.

Lokale reaktioner

I en 52 uges toksicitetsundersøgelse i rotter, hovedsageligt hanner, blev der kun bemærket sarkomer ved stedet for subkutan injektion ved den højeste dosis (omkring 8 gange over den maksimale dosis for mennesker baseret på kropsoverfladen). Der forekom ingen hyperplastiske eller neoplastiske læsioner ved stedet for subkutan injektion i en 52 uges toksicitetsundersøgelse. Der er ikke rapporteret nogen forekomster af tumordannelse på injektionssteder i patienter, der er behandlet med Octreotid “Sun” i op til 15 år. Alle aktuelt tilgængelige oplysninger angiver, at resultaterne i rotter er artsspecifikke og er uden betydning for brugen af lægemidlet i mennesker. (se pkt. 5.3).

Ernæring

Octreotid kan ændre optagelsen af fedtstoffer fra ernæringen i nogle patienter.

Reducerede niveauer af vitamin B12 og unormal Schillings test er blevet observeret i nogle patienter, der behandles med octreotid. Overvågning af vitamin B12-niveauer anbefales under behandling med octreotid i patienter, der tidligere har lidt af vitamin B12-mangel.

Octreotid “Sun” opløsning til injektion indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml opløsning, dvs. i det væsentlige "natriumfri".

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

Dosisjusteringer af lægemidler som betablokkere, kalciumkanalblokkere eller midler til kontrol af væske- og elektrolytbalance kan være nødvendig, når octreotid gives ledsagende. (se pkt. 4.4).

Dosisjustering af insulin og antidiabetiske lægemidler kan være påkrævet, når octreotid gives ledsagende (se pkt. 4.4).

Det er rapporteret, at Octreotid “Sun” reducerer absorption af cyclosporin i tarmene og forsinker absorption af cimetidin.

Samtidig administration af octreotid og bromocriptin øger biotilgængeligheden af bromocriptin.

Begrænsede offentliggjorte data indikerer, at somatostatinanaloger kan reducere den metaboliske clearance af forbindelser, der er kendt for at blive metaboliseret af cytochrom P450-enzymer, hvilket kan skyldes suppression af væksthormon. Da det ikke kan udelukkes, at octreotid kan have denne virkning, bør andre lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4, og som har lavt terapeutisk indeks, anvendes med forsigtighed (f.eks. kinin og 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 octreotid bør undgås i mindst 24 timer før administration af den radiofarmaceutiske behandling lutetium (177 Lu) oxodotreotid, som binder til somatostatinreceptorer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er kun begrænset data (mindre end 300 graviditetsresultater) om brugen af octreotid i gravide kvinder, og i cirka en tredjedel af tilfældene er graviditetsresultaterne ukendt. Størstedelen af rapporterne blev modtaget efter post-marketing brug af octreotid, og mere end 50 % af udsatte graviditeter blev rapporteret i patienter med akromegali. De fleste kvinder var udsat for octreotid i løbet af det første trimester af graviditeten med doser fra 100-1200 mikrogram/dag af octreotid subkutant injektion eller 10-40 mg/måned af octreotid LAR. Medfødte anomalier blev rapporteret i cirka 4 % af graviditetstilfældene, for hvilke resultatet er kendt. Der er ingen formodninger om tilfældig relation til octreotid i disse tilfælde.

Undersøgelser af dyr viste ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med henblik på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Af sikkerhedsmæssige årsager anbefales det at undgå brugen af octreotid under graviditet (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om octreotid udskilles i menneskeligt brystmælk. Undersøgelser med dyr har vist udskilning af octreotid i brystmælk. Patienter bør ikke amme, når de modtager behandling med octreotid.

Frugtbarhed

Det vides ikke, om octreotid har en virkning på menneskelig frugtbarhed. Sent nedsunkne testikler blev konstateret for hankøns-afkom fra moderdyret, som blev behandlet under graviditet og laktation. Octreotid skadede dog ikke forplantningsevnen i han- og hunrotter ved doser på op til 1 mg/kg kropsvægt pr. dag (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Octreotid har ingen eller ubetydelig virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør rådgives om at være forsigtige, når de fører et motorkøretøj eller betjener maskiner, og de oplever svimmelhed, asteni/træthed eller hovedpine under behandling med octreotid.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest hyppigt rapporterede bivirkninger i forbindelse med octreotidbehandling omfatter gastrointestinale forstyrrelser, forstyrrelser af nervesystem, hepatobiliære forstyrrelser, forstyrrelser i metabolisme og ernæringsforstyrrelser.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i kliniske undersøgelser med octreotidadministration var diarré, mavesmerter, kvalme, flatulens, hovedpine, cholelithiasis, hyperglykæmi og forstoppelse. Andre almindeligt rapporterede bivirkninger var svimmelhed, lokaliseret smerte, biliær kolik, dysfunktion af skjoldbruskkirtel (f.eks. reduceret thyreoidea-stimulerende hormon [TSH], reduceret total T4 og reduceret fri T4), løs afføring, svækket glucosetolerance, opkastning, asteni og hypoglykæmi.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende lægemiddelbivirkninger, der er angivet i tabel 1, er indsamlet fra kliniske undersøgelser med octreotid:

Bivirkninger (tabel 1) er klassificeret efter hyppighed med den mest hyppige først og med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig (> 1/10); almindelig (> 1/100, < 1/10); ikke almindelig (> 1/1,000, < 1/100); sjælden (> 1/10,000, < 1/1,000) meget sjælden (< 1/10,000), inklusive isolerede rapporter. I hver hyppighedsgruppering er bivirkninger klassificeret med stigende alvorsgrad.

**Tabel 1 Lægemiddelbivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser**

|  |  |
| --- | --- |
| **Endokrine**  |  |
| Almindelig:  | Hypothyroidisme, dysfunktion af skjoldbruskkirtel (f. eks. reduceret TSH, reduceret Total T4 og reduceret Fri T4) |
| **Metabolisme og ernæring**  |  |
| Meget almindelig:  | Hyperglykæmi |
| Almindelig:  | Hypoglykæmi, svækket glukosetolerance, anoreksi |
| Ikke almindelig:  | Dehydrering |
| **Nervesystemet**  |  |
| Meget almindelig:  | Hovedpine |
| Almindelig:  | Svimmelhed |
| **Hjerte**  |  |
| Almindelig:  | Bradykardi |
| Ikke almindelig:  | Takykardi |
| **Luftveje**  |  |
| Almindelig:  | Åndenød |
| **Mave-tarm-kanalen**  |  |
| Meget almindelig:  | Diarré, mavesmerter, kvalme, forstoppelse, flatulens  |
| Almindelig:  | Dyspepsi, opkastning, oppustet mave, fedtdiarré, løs afføring, misfarvning af fæces |
| **Lever og galdeveje**  |  |
| Meget almindelig:  | Cholelithiasis |
| Almindelig:  | Galdeblærebetændelse, biliær kolik, hyperbilirubinæmi |
| **Hud og subkutane væv**  |  |
| Almindelig:  | Kløe, udslæt, hårtab |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Meget almindelig:  | Reaktioner på injektionssted |
| Almindelig: | Asteni |
| **Undersøgelser**  |  |
| Almindelig:  | Forhøjede transaminaseværdier |

Efter markedsføring

Spontant rapporterede bivirkninger, som præsenteret i tabel 2, er rapporteret frivilligt, og det er ikke altid muligt pålideligt at etablere frekvens eller kausal relation til lægemiddeleksponering.

**Tabel 2 Lægemiddelbivirkninger afledt af spontane rapporter**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sygdomme i blod- og lymfesystem** | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet**  | Anafylaksi, allergi/overfølsomhedsreaktioner.  |
| **Hjerte**  | Arytmier |
| **Lever og galdeveje**  | Akut pankreatitis, akut leverbetændelse uden cholestase, cholestatisk hepatitis, cholestase, gulsot, cholestatisk gulsot |
| **Hud og subkutane væv**  | Nældefeber |
| **Undersøgelser**  | Øgede niveauer af alkalisk phosphatase, øgede niveauer af gamma-glutamyltransferase |

Beskrivelse af valgte bivirkninger

*Galdeblære og relaterede reaktioner*

Octreotidanaloger har vist sig at hæmme galdeblærens kontraktilitet og mindske galdesekretion, hvilket kan føre til abnormaliteter eller slam i galdeblæren. 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 %. 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 afspejle akut tilstopning af tarmene med progressiv udspiling af maven, alvorlig epigastrisk smerte, maveømhed og spændte mavemuskler.

Frekvensen af gastrointestinale bivirkninger er kendt for at aftage med tiden med fortsat behandling.

Forekomst af gastrointestinale bivirkninger kan reduceres ved at undgå måltider omkring tidspunktet for administration af octreotid, det vil sige ved at injicere mellem måltider eller ved sengetid.

*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 administrationsstedet*

Smerte eller en fornemmelse af svie eller brændende fornemmelse ved stedet for subkutan injektion, med rødhed og opsvulmen. Varer sjældent længere end 15 minutter. Lokalt ubehag kan reduceres ved at lade injektionsvæsken opnå stuetemperatur før injektion eller ved at injicere en mindre mængde ved at bruge en mere koncentreret opløsning.

*Metabolisme og ernæring*

Skønt registreret fækal fedtudskillelse kan stige, er der ikke bevis for, at længerevarende behandling med ocreotid har ført til ernæringsmangel på grund af malabsorption

*Pancreasenzym*

I sjældne tilfælde er der rapporteret akut pankreatitis inden for de første timer eller dage med ocreotidbehandling, og dette ophører ved afbrydelse af lægemidlet. Der har endvidere været rapporteret tilfælde af cholelithiasis-induceret pankreatitis hos patienter i subkutan langtidsbehandling med octreotid.

*Hjerte*

Bradykardi er en almindelig bivirkning ved behandling med somatostatinanaloger. I både patienter med akromegali og carcinoidsyndrom blev der observeret EKG-ændringer, f. eks. QT-forlængelse, akseskift, tidlig repolarisering, lav spænding, R/S-overgang, tidlig R-bølgeprogression og ikke-specifikke ST-T-bølgeændringer. Forholdet mellem disse hændelser og octreotidacetat er ikke etableret, fordi mange af disse patienter har underliggende hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

*Thrombocytopeni*

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

Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 1. **Overdosering**

 Der er rapporteret et begrænset antal utilsigtede overdoser af octreotid i voksne og børn. Hos voksne gik doserne fra 2400-6000 mikrogram/dag administreret via kontinuerlig infusion (100-250 mikrogram/time) eller subkutant (1500 mikrogram tre gange om dagen). De rapporterede bivirkninger var arytmi, hypotension, hjertestop, hypoxia i hjerne, pankreatitis, steatosis hepatis, diarré, svaghed, apati, vægttab, hepatomegali og laktatacidose.

Hos børn gik doserne fra 50-3000 mikrogram/dag administreret via kontinuerlig infusion (2,1-500 mikrogram/time) eller subkutant (50-100 mikrogram). Den eneste bivirkning der er rapporteret er let hyperglykæmi.

Der er ikke rapporteret nogen bivirkninger hos cancerpatienter, der modtager octreotid i doser på 3000-30.000 mikrogram/dag subkutant i opdelte doser.

Tilfælde af atrioventrikulært blok (inklusive fuldstændigt atrioventrikulært blok) blev indberettet hos patienter, der fik 100 mikrogram/time som kontinuerlig infusion og/eller octreotid som intravenøs bolus (50 mikrogram bolus efterfulgt af 50 mikrogram/time som kontinuerlig infusion).

Håndteringen af overdosis er symptomatisk.

* 1. **Udlevering**

 BEGR

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Somatostatin og analoger, Antivæksthormoner.

ATC kode H01CB02.

Octreotid er et syntetisk octapeptidderivat af naturligt forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske virkninger, men med længere virkning. Det inhiberer patologisk forøget secernering af væksthormon (GH) og peptid og serotin produceret i det gastroenteropankreatiske endrokinsystem (GEP).

I dyr er octreotid en mere virksom inhibitor af væksthormon, glucagon og insulinfrigivelse end somatostatin, med højere selektivitet for suppression af væksthormon og glucagon.

Hos normale, raske personer har octreotid vist sig at inhibere:

- frigivelse af væksthormon stimuleret af arginin, motion og insulin-induceret hypoglykæmi

- postprandial frigivelse af insulin, glucagon, gastrin og andre peptider i det gastroenteropankreatiske system, arginin-stimuleret frigivelse af insulin og glucacon

- thyrotropin-frigivende hormon (TRH) – stimuleret frigivelse af thyreoidea-stimulerende hormon (TSH).

I modsætning til somatostatin inhiberer octreotid fortrinsvis væksthormon over insulin, og dets administration efterfølges ikke af tilbagevendende hypersecernering af hormon (dvs. væksthormon i patienter med akromegali).

I patienter med akromegali, reducerer octreotid plasmaniveauer af GH og IGF-1. En GH-reducering med 50 % eller mere forekommer i op til 90 % patienter, og en reduktion af serum GH til <5 ng/ml kan opnås i cirka halvdelen af tilfældene. I de fleste patienter reducerer octreotid markant de kliniske symptomer på sygdommen, såsom hovedpine, sveddannelse, arthralgi, paræstesi. I individuelle patienter med et stort hypofyseadenom, kan octreotidbehandling resultere i at tumormassen svinder ind.

For patienter med funktionelle tumorer i det gastroenteropankretiske endokrinsystem modificerer behandling med octreotid en række kliniske egenskaber, som følge af dets mangeartede endokrine virkninger. Klinisk forbedring og symptomatisk fordel forekommer i patienter, som stadig har symptomer relateret til deres tumorer trods tidligere behandlinger, som kan inkludere kirurgi, leverarterie embolisering og forskellige kemoterapier, f.eks. streptozocin og 5-fluorouracil.

Virkningerne af octreotid i forskellige typer af tumorer er som følger

Carcinoide tumorer

Administration af octreotid kan resultere i forbedring af symptomer, især rødmen og diarré. I mange tilfælde ledsages dette af et fald i plasmaserotonin og reduceret udskillelse af 5-hydroxyindoledikkesyre i urinen.

Vipomer

De biokemiske karakteristika for disse tumorer er overproduktion af vasoaktivt intestinalt peptid (VIP). I de fleste tilfælde resulterer octreotid i afhjælpning af den alvorlige sekretoriske diarré, der er typisk for tilstanden, med efterfølgende forbedret livskvalitet. Dette ledsages af en forbedring i associerede abnormaliteter i elektrolytter, f.eks. hypokalæmi, hvilket gør det muligt at afbryde enteral eller parenteral væske og elektrolytsupplement. I nogle patienter, antyder computertomografi scanning en nedsat eller standset vækst af tumoren, eller endda svind af tumoren, især i levermetastaser. Klinisk forbedring ledsages som regel af fald i plasma-VIP-niveauer, som kan falde til normalområdet.

Glucagonomer

Administration af octreotid resulterer i de fleste tilfælde i væsentlig forbedring af det nekrolytiske migrerende udslæt, der er karaktistisk for tilstanden. Virkningen af octreotid på mild diabetes mellitus, som optræder hyppigt, er ikke markant, og medfører generelt ikke nedsat behov for insulin eller orale hypoglykæmiske midler. Octreotid “Sun” afhjælper diarré, og øger dermed vægten, hos påvirkede patienter. Selv om administration af octreotid ofte medfører umiddelbart fald i plasma-glucagonniveauer, opretholdes dette som regel ikke over en længere periode med behandling på trods af fortsat symptomlindring.

Gastrinomas/Zollinger-Ellison syndrom

Behandling med proton pump inhibitorer eller H2 receptor blokkerende midler styrer generelt mavesyre hypersekretion. Diarré, som også er et fremtrædende symptom, kan måske ikke blive passende lindret af proton pump inhibitorer eller H2 receptor blokkerende midler. Octreotid kan medvirke til yderligere reducering af mavesyre hypersekretion og forbedre symptomer, inklusive diarré, da det undertrykker forhøjede gastrinniveauer, i nogle patienter.

Insulinoma

Administration af octreotid giver et fald i cirkulerende immunoreaktivt insulin, som dog kan være af kort varighed (cirka 2 timer). I patienter med operable tumorer kan octreotid medvirke til at genetablere og vedligeholde normoglykæmi præoperativt. I patienter med uoperable godartede eller ondartede tumorer, kan glykæmisk kontrol forbedres uden ledsagende vedvarende reduktion i cirkulerende insulinniveauer.

Komplikationer efter bugspytkirtelkirurgi

For patienter der gennemgår bygspytkirtelkirurgi reducerer perioperativ eller postoperativ administration af octreotid forekomsten af typiske postoperative komplikationer (f.eks. pancreatisk fistel, absces og efterfølgende sepsis, postoperativ akut pancreatit.

Blødende gastro-øsofageale varicer

I patienter med blødende gastro-øsofageale varicer som følge af underliggende cirrhose, er administration af octreotid kombineret med specifik behandling (f.eks. scleroterapi) associeret med bedre kontrol af blødning og tidlig gen-blødning, reduceret transfusionsbehov og forbedret 5-dag overlevelse. Så længe octreotids præcise virkning ikke er fuldt belyst, postuleres det at octreotid reducerer splanchnicus gennemblødning gennem inhibition af vaso-aktive hormoner (f.eks. VIP, glukagon).

Behandling af TSH-secernerende hypofyseadenomer

Octreotids behandlingsvirkning blev potentielt observeret i 21 patienter og sammenlagt med serier af 37 offentliggjorte tilfælde. Blandt 42 patienter med evaluerbar biokemisk data, var 81 % af patienterne (n=34) med tilfredsstillende resultater (mindst 50 % reduktion af TSH og væsentlig reduktion af thyroidhormoner), mens 67 % (n=28) havde normaliseringer af TSH og thyroidhormoner. I disse patienter blev respons fastholdt gennem hele behandlingsvarigheden (op til 61 måneder, middeltal, 15,7 måneder).

Vedrørende kliniske symptomer blev der rapporteret en tydelig forbedring i 19 ud af 32 patienter med klinisk hyperthyreose. Reduktion af tumorvolumen på mere end 20 % blev observeret i 11 tilfælde (41 %) med en formindskelse på mere end 50 % i 4 tilfælde (15 %). Den tidligste reduktion blev rapporteret efter 14 dages behandling.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Octreotid absorberes hurtigt og fuldstændigt efter subkutan injektion. Højeste plasmakoncentrationer opnås inden for 30 minutter.

Fordeling

Distributionsvolumen er 0,27 l/kg og clearance i hele kroppen 160 ml/min. Plasmaproteinbinding udgør 65 %. Mængden af octreotid, der bindes til blodlegemer, er ubetydelig.

Elimination

Elimineringshalveringstiden efter subkutan injektion er 100 minutter. Efter intravenøs injektion sker eliminering i to faser med halveringstider på henholdsvis 10 og 90 minutter. Det meste peptide elimineres via fæces, mens ca. 32 % udskilles uændret i urinen.

Speciel patientpopulation

Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke den samlede eksponering (AUC) for octreotid ved subkutan injektion.

Elimineringsevnen kan være nedsat i patienter med levercirrose, men ikke hos patienter med fedtlever sygdom.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Undersøgelser med akut og gentagen dosistoksikologi, genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet i dyr viste ingen specifikke sikkerhedsbetænkeligheder for mennekser.

Reproduktionsundersøgelser i dyr viste ingen tegn på teratogene, embryo/føtal eller andre reproduktionsvirkninger som følge af octreotid ved parentale doser på op til 1 mg/kg/dag.

Der blev bemærket nogen retardation af fysiologisk vækst i afkommet fra rotter, som var transient og kunne tilskrives GH inhibition forårsaget af overdreven farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Der blev ikke gennemført specifikke undersøgelser i unge rotter. I de præ- og postnatale udviklingsundersøgelser, blev der observeret reduceret vækst og modning i F1 afkom fra moderdyrene, som fik octreotid i hele graviditets- og laktationsperioden. Der blev observeret forsinket nedsynkning af testiklerne hos F1 hankønsafkom, men fertiliteten for de påvirkede F1 hankønsunger forblev normal. De ovennævnte observationer var dermed transiente og betragtes som værende konsekvensen af GH inhibition.

Karcinogenicitet/kronisk toksicitet

 I rotter som fik octreotidacetat i daglige doser på op til 1,25 mg/kg kropsvægt, blev der observeret fibrosarcoma, overvejende i en række hankønsdyr, på injektionsstedet efter 52, 104 og 113/116 uger. Der forekom også lokale tumorer i kontrolrotterne, men udviklingen af disse tumorer var tilskrevet forstyrrelse i fibrose produceret af vedvarende irritationsvirkninger ved injektionssteder, forstærket af sur mælkesyre/mannitol bærestof. Denne non-specifikke vævsreaktion viste sig at være særligt for rotter. Neoplastiske læsioner blev ikke observeret hverken i mus, som fik daglige injektioner af octreotid i doser på op til 2 mg/kg i 98 uger, eller i hunde som blev behandlet dagligt med subkutane doser af lægemidlet i 52 uger.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Natriumacetattrihydrat

Iseddikesyre

Natriumchlorid

Vand til injektionvæske

Phenol (kun til hætteglas til flere doser)

* 1. **Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt 6.6.

* 1. **Opbevaringstid**

Ampuller og hætteglas med flere doser: 2 år.

Ampuller:

Lægemidlet skal anvendes straks efter åbning.

Hætteglas med flere doser:

Opbevaringstid efter første åbning: Åbnede hætteglas bør bruges inden for 2 uger ved opbevaring i køleskab (2-8 °C). For at forebygge kontamination anbefales, at hætten på glasset ikke punkteres mere end 10 gange.

Ampuller og hætteglas med flere doser:

Den fortyndede opløsning har vist kemisk og fysisk stabilitet på 8 timer ved 25 °C. Af mikrobiologiske årsager skal produktet bruges straks efter fortynding. Hvis den ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold inden anvendelse brugerens ansvar.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede ampuller:

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar ampullerne i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Uåbnede ampuller kan også opbevares ved 25 °C i op til to uger.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Uåbnede hætteglas med flere doser:

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Uåbnede hætteglas kan også opbevares ved 25 °C i op til to uger.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampuller: 1 ml opløsning i en ampul af ufarvet glas.

Æsker med 5, 10 eller 30 ampuller.

Hætteglas med flere doser: 5 ml opløsning i et hætteglas af ufarvet glas.

Æsker med 1, 10 eller 30 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ampuller:

Ampuller skal åbnes øjeblikkeligt før brug, og eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

For at reducere lokalt ubehag skal man lade opløsningen opnå stuetemperatur før injektion. Undgå flere injektioner med korte intervaller ved samme sted.

Subkutan administration:

Octreotid SUN skal administreres subkutant uden fortynding.

Intravenøs administration:

Til intravenøs brug skal octreotid fortyndes med almindeligt saltvand i et forhold på ikke mindre end 1 vol: 1 vol og ikke mere end 1 vol: 9 vol. Da octreotid kan påvirke glucosehomeostase, anbefales det dog at anvende fysiologisk saltvand frem for dextrose.

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

Hætteglas med flere doser:

Octreotid SUN 200 µg/ml må udelukkende administreres subkutant.

Octreotid SUN skal administreres subkutant uden fortynding.

For at forebygge kontamination anbefales, at hætten på glasset ikke punkteres mere end 10 gange.

For at reducere lokalt ubehag skal man lade opløsningen opnå stuetemperatur før injektion. Undgå flere injektioner med korte intervaller ved samme sted.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

 Polarisavenue 87

 2132 JH Hoofddorp

 Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 0,05 mg/1 ml: 48086

 0,1 mg/1 ml: 48087

 0,5 mg/1 ml: 48088

 1 mg/5 ml: 48089

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. juni 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. januar 2024