

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Oczyesa 20 mg depotinjektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen på 1 ml indeholder octreotidhydrochlorid svarende til 20 mg octreotid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Oczyesa indeholder 63 mg alkohol (ethanol) pr. dosisenhed svarende til 63 mg/1 ml (6,5 % w/w) og 408 mg sojabønne-fosfatidylcholin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, opløsning.
Gullig til gul klar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Oczyesa er indiceret til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patients med akromegali, som har responderet på og tåler behandling med somatostatinanaloger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 20 mg octreotid hver 4. uge administreret som en enkelt subkutan injektion.

Patienter, der overgår fra octreotid eller lanreotid, bør instrueres om at tage deres første dosis Oczyesa i slutningen af den tidligere behandlings daglige eller månedlige doseringsinterval.

Oczyesa kan administreres op til 1 uge før eller 1 uge efter den planmæssige 4-ugers dosis under særlige omstændigheder (f.eks. glemt dosis, manglende overholdelse af behandling osv.).

Monitorering af insulinlignende væksthormon-1 (IGF-1)-niveauer og vurdering af symptomer bør foretages periodisk i henhold til lægens skøn. Seponering af Oczyesa og skift af patienter til en anden somatostatinanalog skal overvejes, hvis IGF-1-niveauerne ikke opretholdes efter behandling med en dosis på 20 mg om måneden, eller hvis patienten ikke tåler behandlingen med Oczyesa.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den næste dosis Oczyesa administreres så hurtigt som muligt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Lægemidlets halveringstid kan være forlænget hos patienter med levercirrose. Monitorering af leverfunktionen hos disse patienter anbefales (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Oczyesa kan anvendes til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Klinisk respons og tolerabilitet bør monitoreres (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ocreotids sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Subkutan anvendelse.

Før opstart af Oczyesa skal patienterne oplæres i korrekt injektionsteknik. For komplette instruktioner i administration, se brugsanvisningen til sidst i indlægssedlen.

Oczyesa skal injiceres subkutan i abdomen, låret eller balden.

Patienterne skal instrueres om at rotere injektionssted inden for eller mellem injektionsområderne.

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

Tumorudbredelse

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

Kvinder i den fertile alder

De terapeutisk gavnlige virkninger ved reduktion af væksthormonniveauer og 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 tilstrækkelig kontraception under behandling med octreotid (se pkt. 4.6).

Thyroideafunktion

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

Leverfunktion

Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med octreotid.

Kardiovaskulære hændelser

Der er indberettet tilfælde af bradykardi med hyppigheden "almindelig" (se pkt. 4.8). Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler som betablokkere og calciumantagonister og af lægemidler, som kontrollerer væske- og elektrolytbalancen (se pkt. 4.5).

Galdeblærerelaterede hændelser

Der er indberettet kolelithiasis i løbet af behandling med octreotid, som kan være forbundet med kolecystitis og galdevejsdilatation (se pkt. 4.8). Der er desuden indberettet tilfælde af kolangitis som komplikation ved kolelithiasis hos patienter, der har fået injektioner med octreotid efter markedsføring.

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

Glucosemetabolisme

På grund af den hæmmende effekt på væksthormon, glucagon og insulin kan octreotid påvirke glucosereguleringen. Postprandiale glucosetolerance kan blive nedsat. Ifølge indberetninger for patienter i behandling med subkutan octreotid kan der i nogle tilfælde induceres en tilstand med vedvarende hyperglykæmi som følge af kronisk administration (se pkt. 4.8). Hypoglykæmi er også blevet rapporteret (se pkt. 4.8).

Insulinbehovet hos patienter med type 1-diabetes mellitus kan blive reduceret ved behandling med octreotid. Hos non-diabetikere og type 2-diabetikere med delvist intakte insulinreserver kan behandling med octreotid forårsage postprandiale stigninger i glykæmi. Det anbefales derfor at monitorere glucosetolerance og den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.8).

Ernæring

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

Der er observeret nedsatte niveauer af B₁₂-vitamin og abnorm Schillings test hos nogle patienter, som fik octreotid. Det anbefales at monitorere B₁₂-vitamin-niveauer i løbet af behandlingen med Oczyesa hos patienter, der har nedsat B₁₂-vitamin i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kardiovaskulære lægemidler

Dosisjustering af lægemidler med bradykardi-virkninger, såsom betablokkere og calciumantagonister eller lægemidler til regulering af væske- og elektrolytbalancen, kan være nødvendig, når Oczyesa indgives samtidig (se pkt. 4.4).

Insulin og antidiabetika

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

Bromocriptin

Samtidig indgift af octreotid og bromocriptin øger biotilgængeligheden af bromocriptin.

Ciclosporin og cimetidin

Octreotid-injektioner har vist sig at reducere tarmabsorptionen af ciclosporin og forsinke absorptionen af cimetidin.

Thyroideahormonerstatningsterapi

Octreotid kan påvirke thyroideafunktionen (se pkt. 4.4 og 4.5). Regelmæssig monitorering af thyroideafunktionen og klinisk monitorering anbefales derfor ved samtidig administration af thyroideahormonerstatningsterapi, da det kan medføre thyroidea-ubalance.

Virkninger på metabolismen af andre lægemidler

Begrænsede publicerede data indikerer, at somatostatinanaloger kan nedsætte den metaboliske clearance af forbindelser, der metaboliseres af P450-enzymet. Dette kan skyldes suppression af væksthormon. Da det ikke kan udelukkes, at octreotid kan have denne virkning, skal andre lægemidler, der primært metaboliseres via CYP3A4, og som har et lavt terapeutisk indeks, anvendes med forsigtighed (f.eks. quinidin, terfenadin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Om nødvendigt bør kvinder i den fertile alder rådes til at anvende tilstrækkelig prævention under behandlingen med octreotid (se pkt. 4.4).

Graviditet

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

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

For en sikkerheds skyld bør Oczyesa undgås under graviditeten (se pkt. 4.4).

Amning

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

Fertilitet

Det er ukendt, om octreotid påvirker human fertilitet. Sent nedsunkne testikler er set hos hanligt afkom af hunner behandlet under graviditet og amning. Octreotid nedsatte dog ikke fertiliteten hos 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 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 Oczyesa (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret under behandling med octreotid, er i mave-tarm-kanalen, nervesystemet, lever og galdeveje samt metabolisme og ernæring.

De hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske studier med andre formuleringer af octreotid var diarré, abdominalsmerter, kvalme, flatulens, hovedpine, galdesten, hyperglykæmi og obstipation.

Andre hyppigt indberettede bivirkninger var svimmelhed, lokaliseret smerte, galdegrød, forstyrrelser i thyroideafunktionen (f.eks. nedsat thyroideastimulerende hormon [TSH], nedsat total-T4 og nedsat frit-T4), løs afføring, nedsat glucosetolerance, opkastning, asteni og hypoglykæmi.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger, der er anført i tabel 1, er indsamlet fra kliniske studier og sikkerhedserfaringer efter markedsføring af octreotid

Bivirkningerne (tabel 1) er opstillet efter hyppighed med de hyppigste først ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Liste over bivirkninger i tabelform

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polyper)			Leverhæmangiom	
Blod og lymfesystem				Trombocytopeni ^a
Immunsystemet				Anafylaksi ^a Overfølsomhed ^a
Det endokrine system		Hypothyroidisme ^a Forstyrrelser i thyroideafunktionen (f.eks. nedsat TSH, nedsat total-T4 og nedsat frit-T4) ^a		
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi ^a	Hypoglykæmi ^a Nedsat glucosetolerance ^a Anoreksi ^a	Dehydrering ^a	
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed ^a		
Hjerte		Bradykardi ^a	Takykardi ^a	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø ^a		
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmerte ^a Obstipation ^a Flatulens ^a Kvalme ^a Diarré ^a	Oppustet abdomen ^a Dyspepsi ^a Opkastning ^a Steatorré ^a Misfarvning af fæces ^a		
Lever og galdeveje	Kolelitis ^a	Kolecystitis Hyperbilirubinæmi ^a		Akut pancreatitis ^a Akut hepatitis ^a Kolestatisk hepatitis ^a Kolestase ^a Ikterus ^a

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		Alopeeci ^a Pruritus Udslæt ^a		Urticaria ^a
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ^b	Asteni		
Undersøgelser		Forhøjede aminotransferaser ^a		Forhøjet alkalisk fosfatase ^a Forhøjet gamma-glutamyltransferase ^a

a Bivirkningerne og hyppighederne er fastlagt ud fra data fra andre octreotid-produkter.

b Erytem, hævelse, bule, pruritus, induration, smerte, knude, blå mærker, ubehag, udslæt, hæmatom, ødem, paræstesi, dermatitis, blødning, inflammation, ekstravasation og hypertrofi på injektionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Galdeblærerelaterede bivirkninger

Octreotid har vist sig at hæmme galdeblærens kontraktilitet og mindske galdeudskillelsen, hvilket kan medføre galdeblæreabnormiteter og eventuelt føre til komplikationer. Hvis der forekommer galdesten, er de som regel asymptomatiske. Symptomatiske galdesten skal behandles enten ved opløsning med galdesyre eller kirurgisk.

I ACROINNOVA 1 (studie 1) blev kronisk kolecystitis indberettet af 1 patient (2,1 %).

I ACROINNOVA 2 (studie 2) blev kolelithiasis indberettet af 6 patienter (4,4 %), akut kolecystitis og kolecystitis blev begge indberettet af 1 patient (0,7 %).

Mave-tarm-kanalen

I sjældne tilfælde kan gastrointestinale bivirkninger ligne akut tarmobstruktion med progredierende oppustet abdomen, svære epigastriske smerter, abdominal ømhed og spænding. Det vides, at hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger aftager over tid ved fortsat behandling med octreotid.

Overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner i løbet af erfaringen efter markedsføring med octreotid. Når disse forekommer, er det som regel huden, der er berørt, og sjældent munden og luftvejene. Der er indberettet isolerede tilfælde af anafylaktisk shock.

Reaktioner på injektionsstedet

De fleste reaktioner på injektionsstedet var forbigående og lette eller moderate. Ingen af dem var svære. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erytem på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, knude på injektionsstedet og bule på injektionsstedet.

Metabolisme og ernæring

Selvom fedtindholdet i fæces kan øges, er der til dato ikke set tegn på, at langtidsbehandling med octreotid kan medføre fejlnæring på grund af malabsorption.

Hjerte

Bradykardi er en almindelig bivirkning ved somatostatinanaloger. EKG-ændringer som QT-forlængelse, aksekift, tidlig repolarisering, lav spændingsværdi, R/S-overgang, tidlig R-tak-progression og non-specifikke ændringer i ST-T-bølgen er observeret med octreotid. En sammenhæng mellem disse hændelser og octreotid er ikke fastslået, fordi mange af disse patienter har underliggende hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

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 det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret et begrænset antal utilsigtede overdoseringer med octreotid-injektioner hos voksne og børn. Hos voksne varierede doserne fra 2.400 til 6.000 mikrogram/dag administreret ved kontinuerlig infusion (100-250 mikrogram/time) eller subkutan (1.000 mikrogram tre gange dagligt). De rapporterede bivirkninger var arytmi, hypotension, hjertestop, manglende ilt til hjernen, pancreatitis, steatosis hepatis, diarré, kraftsløshed, sløvhed, vægttab, hepatomegali og lactatacidose.

Der er ikke observeret nogen bivirkninger hos cancerpatienter, som fik octreotid subkutan i doser på 3.000-30.000 mikrogram/dag fordelt på flere doser.

Pædiatrisk population

Hos børn varierede doserne fra 50-3.000 mikrogram/dag administreret ved kontinuerlig infusion (2,1-500 mikrogram/time) eller subkutan (50-100 mikrogram). Den eneste rapporterede bivirkning var let hyperglykæmi.

Behandling af overdosering er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB02

Virkningsmekanisme

Octreotid er et syntetisk octapeptidderivat af det naturligt forekommende somatostatin med sammenlignelige farmakologiske virkninger, men med en væsentligt længere virkningsvarighed. Det hæmmer patologisk øget sekretion af væksthormon og af peptider og serotonin produceret af det gastro-entero-pankreatiske (GEP) endokrine system.

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

Hos raske frivillige er det påvist, at octreotid hæmmer:

- Frigivelse af væksthormon 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 hormone* (TRH)-stimuleret frigivelse af thyroidea-stimulerende hormon (TSH).

I modsætning til somatostatin hæmmer octreotid fortrinsvis sekretion af væksthormon frem for insulin, og administration af det efterfølges ikke af *rebound*-hypersekretion af hormoner (dvs. væksthormon hos patienter med akromegali).

Farmakodynamisk virkning

Octreotid forårsager en væsentlig reduktion og i mange tilfælde normalisering af IGF-1- og væksthormonniveauer hos patienter med akromegali.

Subkutan administrerede enkeltdoser af octreotid har vist sig at hæmme galdeblærens kontraktilitet og nedsætte galdesekretionen hos raske frivillige. I kliniske studier var forekomsten af galdesten eller galdegrød markant forøget (se pkt. 4.4 og 4.8).

Octreotid kan forårsage betydelig suppression af TSH (se pkt. 4.4 og 4.8).

Klinisk virkning og sikkerhed

Octreotids virkning og sikkerhed er blevet klarlagt i to fase 3-studier hos patienter med akromegali: et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (studie 1) og et 52-ugers, åbent multicenterstudie (studie 2). Patienter, der gennemførte studie 1, kunne overgå til studie 2. Patienterne i begge studier var på stabil standardbehandling med injicerbar langtidsvirkende octreotid eller lanreotid på indskrivningstidspunktet.

Studie 1

Studiet indskrev biokemisk kontrollerede patienter med IGF-1-niveauer under eller lig med den øvre normalgrænse (ULN) (gennemsnit af to målinger, justeret for alder og køn) ved screening. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten octreotid eller placebo i 24 uger. Ved baseline var den gennemsnitlige patientalder 55 år, 56 % var kvinder, og 96 % var hvide.

Det primære endepunkt var andelen af respondenter, dvs. patienter med IGF-1-niveauer under eller lig med ULN ved slutningen af den randomiserede, dobbeltblindede periode (gennemsnit af målinger i uge 22 og uge 24). Patienter, der fik seponeret behandlingen eller skiftede til nødmedicin, blev betragtet som non-respondenter i analysen.

Studie 1 opfyldte det primære endepunkt for statistisk superioritet af octreotid over placebo (tabel 2). Vigtige sekundære endepunkter var også opfyldt, inklusive andelen af patienter, der var respondenter for både IGF-1 under eller lig med ULN og væksthormon under 2,5 µg/l.

Tabel 2: Resultater for primære og vigtige sekundære virkningsendepunkter

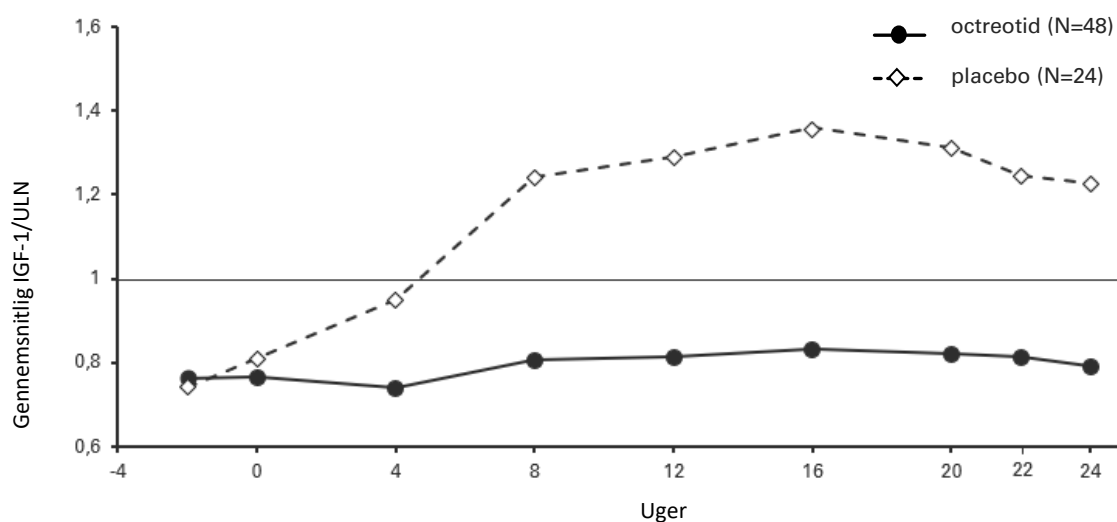
	octreotid- respondenter (N=48)	placebo- respondenter (N=24)	Forskel i responsrate for octreotid – placebo (95 % CI) ^a	p-værdi
Primært virkningsendepunkt Andel af patienter med gennemsnitlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uge 22/24	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3-57,9)	0,0018
Første vigtige sekundære virkningsendepunkt Andel af patienter med gennemsnitlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uge 22/24, inklusive patienter med dosisreduktion ^b	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3-57,9)	0,0018
Andet vigtige sekundære virkningsendepunkt Andel af patienter med gennemsnitlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uge 22/24 og gennemsnitlig væksthormon $< 2,5 \mu\text{g/l}$ ved uge 24	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8-55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszel-estimat af den almindelige risikoforskel under hensyntagen til tidligere behandling (langtidsvirkende octreotid eller lanreotid) med 95 % konfidensintervaller (CI) og *upper tail* p-værdier.

b Ingen patienter havde behov for dosisreduktion i studiet.

De gennemsnitlige IGF-1-niveauer lå stabilt under ULN hos patienter, der fik octreotid, og steg til over ULN i placebo-armen (figur 1).

Figur 1: Gennemsnitlig IGF-1/1 $\times$ ULN over tid



I en ANCOVA-analyse af ændringen fra baseline til gennemsnittet i uge 22/24 i IGF-1/ULN var LS-gennemsnitsændringen fra baseline 0,04 i octreotid-armen og 0,52 i placebo-armen. Den gennemsnitlige forskel mellem behandlingsarmene (placebo) var -0,48 (95 % CI: -0,75; -0,22). P-værdien var 0,0003.

Mediantiden til tab af IGF-1-respons blev ikke nået for patienter, der fik octreotid, og var 8,4 uger for patienter i placebo-armen.

Andelen af patienter med væksthormonniveauer $< 1,0 \mu\text{g/l}$ ved uge 24 blev vurderet som sekundært endepunkt i studie 1. Andelen af patienter med gennemsnitlig væksthormon $< 1 \mu\text{g/l}$ ved uge 24 var 59,9 % i octreotid-armen og 37,5 % i placebo-armen. Forskellen mellem behandlingsarmene (placebo) var 21,3 % (95 % CI: -2,6 %; 45,1 %). P-værdien var 0,0404.

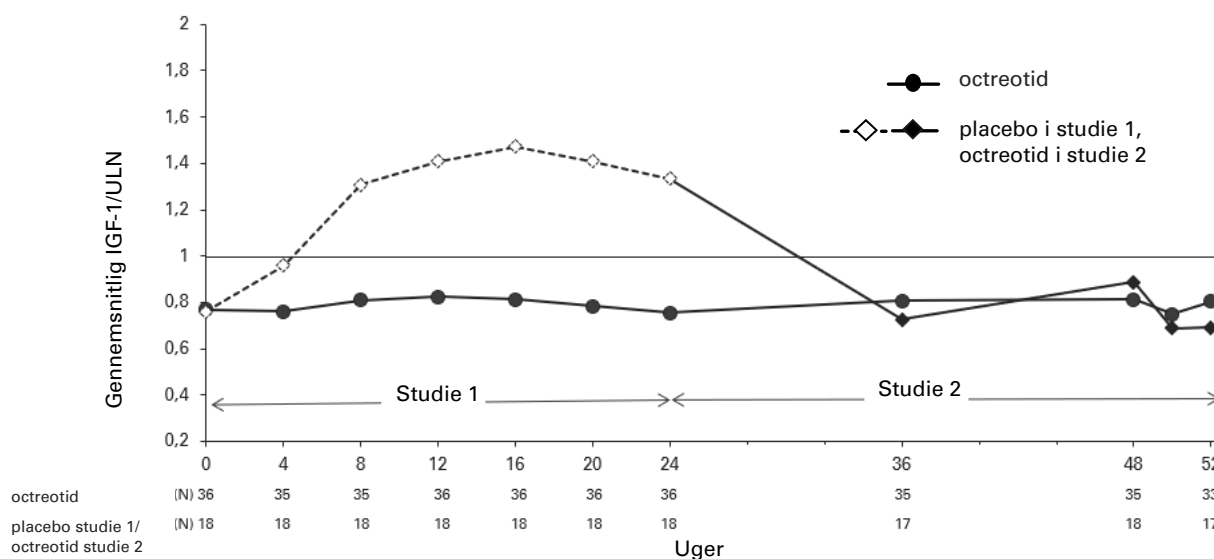
Studie 1 omfattede flere patientrapporterede resultater, inklusive spørgeskemaet om livskvalitet for akromegali (AcroQoL) og spørgeskemaet om behandlingstilfredshed for lægemidlet (TSQM). Den samlede AcroQoL-score og TSQM-bekvemmelighedsscore steg fra baseline (dvs. i løbet af behandlingen med langtidsvirkende octreotid eller lanreotid) til uge 24 i begge behandlingsarme med en større stigning i octreotid-armen end i placebo-armen. Forskellene mellem octreotid og placebo var ikke signifikante.

Studie 2

Octreotids langtidssikkerhed og -virkning blev vurderet hos 135 patienter med akromegali, der indgik i studie 2. Fireoghalvtreds (54) patienter var patienter, der overgik fra studie 1 (36 randomiseret til octreotid og 18 til placebo), og 81 patienter (både biokemisk kontrollerede og ukontrollerede) blev indskrevet direkte i studie 2.

For patienter, der overgik og havde fået octreotid i studie 1, forblev de gennemsnitlige IGF-1-værdier stabile og under $1 \times \text{ULN}$ i løbet af 52 ugers behandling med octreotid. For patienter, der overgik og havde fået placebo i studie 1, vendte IGF-1-værdierne tilbage til det normale efter skift til behandling med octreotid i studie 2 (figur 2).

Figur 2: Gennemsnitlig IGF-1/ULN i løbet af langtidsbehandling for patienter, der overgik



N=antal patienter med evaluerbare data ved det pågældende besøg.

Populationsanalyser af virkningsdata i studie 1 og studie 2

Der blev udviklet en farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsmodel, der beskrev indvirkningen af octreotid på IGF-1. Den strukturelle model anvendte modelbaseret eksponering for octreotid og var en indirekte responsmodel med lægemiddelvirkning på nulte ordens produktionsratekonstanten. Octreotids lægemiddelvirkning blev beskrevet som en inhibitorisk E_{max} -funktion.

Simulationer af octreotids virkning på IGF-1 ved anvendelse af modellen viste en tilsvarende IGF-1-respons for Oczyesa 20 mg administreret hver 4. uge som for subkutan korttidsvirkende octreotid 0,25 mg administreret tre gange dagligt. Der blev desuden observeret sammenlignelige virkninger på IGF-1-koncentrationer over tid for doseringsintervaller fra 3 til 5 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden af octreotid var for Oczyesa 92-98 % af biotilgængeligheden for subkutan korttidsvirkende octreotid og 4-5 gange højere end for intramuskulær langtidsvirkende octreotid uden en indledende lag-fase.

Maksimumskoncentrationen af octreotid blev opnået ca. 4 timer efter dosering. Derefter faldt octreotid-koncentrationen langsomt med en halveringstid på 9 til 12 dage.

Der blev opnået en sammenlignelig eksponering for Oczyesa injiceret subkutan i abdomen, låret eller balden.

Steady state-farmakokinetik blev opnået ved den tredje injektion af Oczyesa administreret hver 4. uge. Baseret på populationsfarmakokinetisk modellering var den gennemsnitlige octreotid-koncentration ved steady state 3,1 ng/ml, svarende til subkutan korttidsvirkende octreotid administreret som en dosis på 0,25 mg injiceret 3 gange dagligt (3,2 ng/ml), men med mindre daglig variation.

Fordeling

Ifølge data opnået med subkutan injektion af korttidsvirkende octreotid er fordelingsvolumenet 0,27 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 65 %. Mængden af octreotid, der bindes til blodceller, er ubetydelig.

Elimination

Ifølge data opnået med subkutan injektion af korttidsvirkende octreotid udskilles det meste af peptidet via fæces, mens ca. 32 % af dosen udskilles uforandret i urinen.

Den samlede clearance fra kroppen er 160 ml/min.

Oczyesa udviser absorptionsratebegrænset elimination af octreotid med en tilsyneladende halveringstid på 217 til 279 timer (9 til 12 dage).

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke observeret nogen væsentlig effekt af alder (i intervallet 18-83 år) på octreotids farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke observeret nogen væsentlig effekt af creatinin-clearance (CLCR) på clearance af octreotid i analyser af 191 studiedeltagere med normal nyrefunktion (CLCR $\geq$ 90 ml/min), 24 med let nedsat nyrefunktion (CLCR 60-89 ml/min) og 1 deltager med moderat nedsat nyrefunktion (CLCR 30-59 ml/min).

Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke den totale eksponering (AUC) for subkutan korttidsvirkende octreotid.

Nedsat leverfunktion

Eliminationskapaciteten er muligvis nedsat hos patienter med levercirrose, men ikke hos patienter med fedtlever.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg med toksicitet efter akutte og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet for octreotidacetat viste ingen speciel sikkerhedsrisiko for mennesker.

Reproduktionsstudier af octreotid hos dyr viste ingen tegn på teratogene, embryo/føtale eller andre reproduktionspåvirkninger som følge af octreotid ved forældredoser på op til 1 mg/kg/dag. Der sås nogen forsinkelse af den fysiologiske vækst hos rotteafkom, hvilket var forbigående og kunne tilskrives væksthormonhæmning, udløst af overdreven 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 hos afkom i den første afkomsgeneration (F1) fra hunrotter, som fik octreotid gennem hele drægtigheden og diegivningsperioden. 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 væksthormonhæmning.

Karcinogenicitet/kronisk toksicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med octreotidhydrochlorid. Hos rotter, behandlet med daglige subkutane doser af octreotidacetat på op til 1,25 mg/kg kropsvægt, blev der observeret fibrosarkomer, overvejende hos et antal hanner, ved det subkutane injektionssted efter 52, 104 og 113/116 uger. Lokale tumorer forekom også hos rotter i kontrolgruppen, men udviklingen af disse tumorer blev tilskrevet unormal fibroplasi som følge af vedvarende irritation på injektionsstedet, forstærket af det sure mælkesyre/mannitol-vehikel. Denne uspecifikke vævsreaktion syntes at være speciel for rotter. Neoplastiske læsioner blev ikke observeret hos mus, der fik daglige subkutane injektioner af octreotid i doser op til 2 mg/kg i 98 uger eller hos hunde behandlet med daglige subkutane octreotid-doser i 52 uger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Glyceroldioleat
Sojabønne-fosfatidylcholin
Ethanol vandfri
Propylenglycol (E1520)
Edetatsyre
Ethanolamin

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod oxygen og lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml fyldt pen leveret som en steril, brugsklar enkeltdosis-injektionssprøjte (glas, type I) med stempelprop (fluoropolymerbelagt brombutylgummi), en ikke-synlig kanyle (22 gauge) og en beskyttelseshætte med kanyleafskærmning (syntetisk gummi) monteret i en autoinjektor.

Den fyldte pen er indeholdt i en forsegle aluminiumspose. Pakningen indeholder en lille hvid cylinder, der udelukkende er vedlagt med henblik på opbevaring.

Pakningsstørrelse på 1 fyldt enkeltdosis-pen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugsanvisning

Kun til engangsbrug (Oczyesa fyldt pen må ikke genbruges).

Må ikke anvendes, hvis Oczyesa fyldt pen ser ud til at være beskadiget.

Må ikke anvendes, hvis pakningen (æskan og posen) eller forseglingen er beskadiget.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige partikler, eller hvis det er grumset.

Den fulde brugsanvisning findes i indlægssedlen.

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Sverige
medicalinfo@camurus.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1938/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
SE- 216 13 Limhamn
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL DEN FYLDTE PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oczyesa 20 mg depotinjektionsvæske, opløsning i fyldt pen
octreotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen på 1 ml indeholder octreotidhydrochlorid svarende til 20 mg octreotid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: glyceroldioleat, sojabønne-fosfatidylcholin, ethanol vandfri, E1520, edetatsyre, ethanolamin. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod oxygen og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE- 224 84 Lund
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1938/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Oczyesa 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**POSE OG FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oczyesa 20 mg depotinjektionsvæske, opløsning i fyldt pen
octreotid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Oczyesa 20 mg depotinjektionsvæske, opløsning i fyldt pen octreotid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Oczyesa
3. Sådan skal du bruge Oczyesa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Oczyesa indeholder det aktive stof octreotid. Octreotid er en syntetisk form af somatostatin, som er et naturligt forekommende stof i menneskekroppen, der regulerer frigivelsen af væksthormon hos mennesker. Octreotid virker på samme måde som somatostatin, men dets virkning varer længere, så det ikke skal tages så ofte.

Oczyesa bruges til vedligeholdelsesbehandling hos voksne med akromegali, som er en sygdom, hvor kroppen producerer for meget væksthormon. Det bruges til patienter, der allerede har vist sig at have gavn af lægemidler som somatostatin.

Normalt regulerer væksthormon væksten af væv, organer og knogler. Hos personer med akromegali medfører øget produktion af væksthormon (som regel fra en godartet tumor i hypofysen) forstørrelse af knogler og visse væv samt symptomer som hovedpine, kraftig svedtendens, følelsesløshed i hænder og fødder, træthed og ledsmerter. Behandling med Oczyesa kan være med til at lindre symptomerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Oczyesa

Brug ikke Oczyesa

- hvis du er allergisk over for octreotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Oczyesa (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Oczyesa, hvis du har:

- **hjerterproblemer**, fordi lægemidlet kan påvirke din puls og regelmæssigheden af din hjerterytme.
- **galdeblæreproblemer**, fordi langvarig brug af Oczyesa kan forårsage dannelse af galdesten.
- **diabetes**, fordi Oczyesa kan påvirke dit blodsukker. Der kan forekomme vedvarende højt blodsukker ved langvarig brug. Lavt blodsukker er også blevet indberettet. Derfor vil din læge

måske anbefale overvågning af dit blodsukker og behandling for diabetes.

Hvis du har type 1-diabetes, og du får behandling med insulin, skal dine doser måske sættes ned, mens du får behandling med Oczyesa.

- nogensinde har haft **B₁₂-vitaminmangel**. Da dette lægemiddel kan nedsætte mængden af B₁₂-vitamin i blodet, vil din læge muligvis kontrollere dit B₁₂-niveau regelmæssigt, mens du får behandling med Oczyesa.

Overvågning i løbet af behandlingen

Tumorer i hypofysen, der producerer for meget væksthormon og medfører akromegali, kan somme tider brede sig og forårsage alvorlige komplikationer, som for eksempel synsproblemer. Det er meget vigtigt, at du overvåges for tumurvækst, mens du tager Oczyesa. Hvis der er tegn på tumorudbredelse, vil lægen måske ordinere en anden behandling.

Din læge vil kontrollere din leverfunktion regelmæssigt, mens du er i behandling, og vil også kontrollere din skjoldbruskkirtelfunktion, hvis du får behandling med Oczyesa i længere tid.

Børn og unge

Oczyesa frarådes til børn og unge under 18 år. Lægemidlets sikkerhed og fordele kendes ikke for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Oczyesa

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da deres aktivitet eller bivirkninger kan ændre sig, når de bruges samtidig med Oczyesa. Hvis du tager disse lægemidler, skal din læge muligvis justere din dosis af de pågældende lægemidler:

- lægemidler, der kaldes betablokkere (f.eks. atenolol, metoprolol) og kalciumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, verapamil), der bruges til behandling af højt blodtryk eller hjertesygdomme,
- lægemidler til regulering af din væske- eller elektrolytbalance,
- insulin eller andre lægemidler til behandling af diabetes,
- quinidin: et lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme,
- terfenadin: et lægemiddel til behandling af allergisygdomme,
- ciclosporin: et lægemiddel til undertrykkelse af transplantatafstødning og behandling af alvorlige hudsygdomme samt alvorlig øjen- og ledbetændelse.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal brug af Oczyesa undgås.

Det er ukendt, om Oczyesa udskilles i brystmælk. Du må ikke amme, mens du bruger Oczyesa.

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Oczyesa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis din reaktionsevne er nedsat på grund af bivirkninger som svimmelhed, kraftsløshed eller hovedpine.

Oczyesa indeholder alkohol

Dette lægemiddel indeholder 63 mg alkohol (ethanol) pr. dosisenhed svarende til 63 mg/1 ml (6,5 % w/w). Mængden i 1 dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 2 ml øl eller 1 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

3. Sådan skal du bruge Oczyesa

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 20 mg hver 4. uge. Oczyesa kan gives op til 1 uge før eller 1 uge efter den planmæssige 4-ugers dosis under særlige omstændigheder (f.eks. glemt dosis, manglende overholdelse af behandling osv.).

Hvis du skifter fra en anden behandling med octreotid eller lanreotid, bør den første dosis Oczyesa gives i slutningen af den tidligere behandlings daglige eller månedlige doseringsinterval.

Din læge vil regelmæssigt vurdere, hvordan behandlingen virker på dig i forhold til IGF-I og symptomkontrol. Hvis kontrollen ikke opretholdes, eller du ikke tåler lægemidlet, kan du blive skiftet til en anden somatostatin-analog.

Oczyesa gives som en enkelt injektion under huden (subkutan (s.c.)) i maven, låret eller balden. Injektionen må ikke gives andre steder. Når du får månedlige injektioner, er det vigtigt at skifte injektionssted hver gang. Du kan få flere injektioner i samme område, men de enkelte injektioner skal gives på forskellige steder.

Du skal oplæres i at give injektionen med Oczyesa korrekt. Læs brugsanvisningen til den fyldte pen grundigt, før du bruger Oczyesa.

Der findes en detaljeret vejledning i brug af Oczyesa til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget Oczyesa

Hvis du har brugt for meget Oczyesa, skal du straks kontakte lægen.

Symptomer på overdosering er: unormal eller uregelmæssig hjerterytme, lavt blodtryk, hjertestop, nedsat ilttilførsel til hjernen, stærke smerter i den øverste del af maven, gulfarvning af hud og øjne, kvalme, appetitløshed, diarré, kraftsløshed, træthed, mangel på energi, vægttab, forstørret lever, ubehag og ophobning af mælkesyre i blodet.

Hvis du har glemt at bruge Oczyesa

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis, så snart du kommer i tanke om det.

Hvis du holder op med at bruge Oczyesa

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med din læge. Hvis du holder op med at tage Oczyesa, kan dine akromegali-symptomer vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever noget af følgende:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Galdesten (kolelitis), som giver pludselige smerter i ryggen
- Højt blodsukker (hyperglykæmi)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Underaktiv skjoldbruskkirtel (hypothyroidisme) med træthed, vægtstigning og forandringer i huden og håret

- Ændringer i skjoldbruskkirtlens funktion målt i blodprøver
- Betændelse i galdeblæren (kolecystitis); symptomerne kan omfatte smerter i den øverste højre del af maven, feber, kvalme
- Lavt blodsukker (hypoglykæmi)
- Tilstand hvor kroppen har svært ved at opretholde normale blodsukkerværdier (nedsat glucosetolerance)
- Langsom puls (bradykardi)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Ikke-aggressiv tumor i leverblodkar
- Dehydrering; symptomerne kan omfatte tørst, lav urinproduktion, mørkfarvet urin, tør rød hud
- Hurtig puls (takykardi)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Overfølsomhedsreaktioner (allergi), herunder hududslæt
- En pludselig, alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi), som kan forårsage synkebesvær eller åndenød, hævelse og en snurrende fornemmelse, eventuelt med blodtryksfald med svimmelhed eller bevidstløshed
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis); symptomerne kan omfatte pludselige smerter i den øverste del af maven, kvalme, opkastning, diarré
- Nedsat udskillelse af galde fra leveren på grund af en blokering (kolestase)
- Leverbetændelse (hepatitis, kolestatisk hepatitis); symptomerne kan omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, generel følelse af ubehag, kløe, lys urin
- Gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
- Lavt indhold i blodet af blodplader, som er komponenter, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni), hvilket kan medføre blødning eller blå mærker.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af nedenstående bivirkninger. De er normalt lette og forsvinder sædvanligvis i løbet af behandlingen.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Kvalme
- Diarré
- Luftafgang fra tarmen
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Svimmelhed
- Kraftsløshed
- Åndenød (dyspnø)
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Ubehag i maven eller oppustet eller udspilet mave
- Opkastning
- Meget fedtholdig afføring (steatorré)
- Misfarvet afføring
- Appetitløshed (anoreksi)
- Forhøjet mængde bilirubin i blodet (hyperbilirubinæmi), et affaldsprodukt fra nedbrydning af røde blodlegemer
- Forhøjede leverenzzymer (forhøjede aminotransferaser)
- Hårtab (alopeci)
- Kløe (pruritus)

- Udslæt
- Ledsmærter (artralgi)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Kløende udslæt (urticaria)
- Forhøjet mængde leverenzymmer (alkalisk fosfatase, gamma-glutamyltransferase) i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, posen og etiketten på den fyldte pen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod oxygen og lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige partikler, eller hvis det er grumset.

Oczyesa er kun til engangsbrug. Enhver brugt fyldt pen skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Oczyesa indeholder:

- Aktivt stof: octreotidhydrochlorid svarende til 20 mg octreotid. Hver fyldt pen rummer 1 ml, som indeholder 20 mg octreotid.
- Øvrige indholdsstoffer: glyceroldioleat, sojabønne-fosfatidylcholin, ethanol vandfri (se også afsnit 2, "Oczyesa indeholder alkohol"), propylenglycol (E1520), edetsyre, ethanolamin.

Udseende og pakningsstørrelser

Oczyesa er en depotinjektionsvæske, opløsning. Hver fyldt pen indeholder en gullig til gul klar væske.

Hver pakning indeholder 1 fyldt pen med prop, en ikke-synlig kanyle med beskyttelseshætte og kanyleafskærmning, som er monteret i en autoinjektor.

Den fyldte pen er indeholdt i en forsegle aluminiumspose. Pakningen indeholder en lille hvid cylinder, der udelukkende er vedlagt med henblik på opbevaring.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE- 224 84 Lund

Sverige

medicalinfo@camurus.com

Fremstiller

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
SE-216 13 Limhamn
Sverige

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

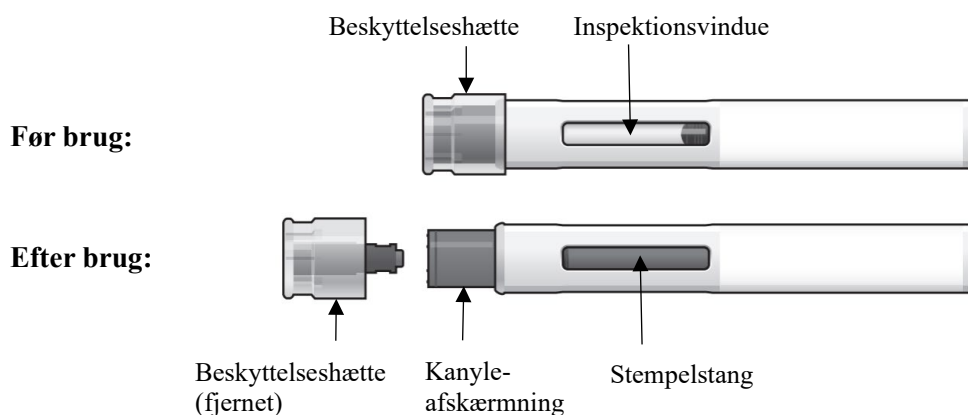
BRUGSANVISNING**Oczyesa 20 mg depotinjektionsvæske, opløsning i fyldt pen**
octreotid

Engangsbrug
Fyldt pen
Subkutan anvendelse

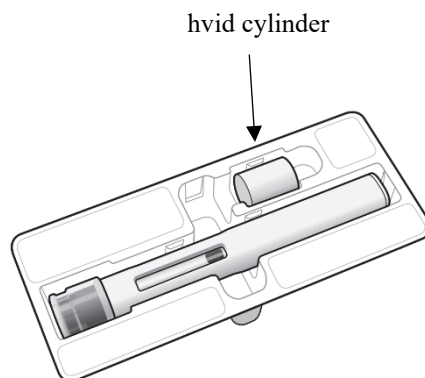
Brugsanvisningen indeholder oplysninger om, hvordan du skal bruge Oczyesa.

Læs **hele** brugsanvisningen, før du bruger Oczyesa fyldt pen. Gem brugsanvisningen. Du kan få brug for at læse den igen.

Du må ikke give dig selv eller en anden injektioner, før nogen har vist dig, hvordan Oczyesa fyldt pen skal bruges. Lægen eller sygeplejersken vil vise dig eller din omsorgsperson, hvordan en dosis af dette lægemiddel klargøres og gives som injektion, før du prøver at gøre det for første gang. Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

Delene af Oczyesa fyldt pen før og efter brug

Bemærk: Pakningen indeholder en lille hvid cylinder, der udelukkende er vedlagt med henblik på opbevaring. **Må ikke fjernes!**



Vigtige oplysninger, som du skal kende til, før du giver injektioner med dette lægemiddel

- **Kun til engangsbrug** (Oczyesa fyldt pen må ikke genbruges).
- **Kun til subkutan injektion** (injektionen gives direkte i fedtlaget under huden).
- **Injektionen må ikke** gives intravaskulært (i blodet), intradermalt (i hudlaget) eller intramuskulært (i musklen).
- **Brug ikke** lægemidlet efter den **udløbsdato**, der står på æsken, posen eller etiketten på den fyldte pen.
- **Må ikke** anvendes, hvis den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.
- **Må ikke** anvendes, hvis pakningen (æsken og posen) eller forseglingen er beskadiget.
- Beskyttelseshætten **må ikke** fjernes, før du er klar til at give injektionen.

Opbevaring af Oczyesa fyldt pen

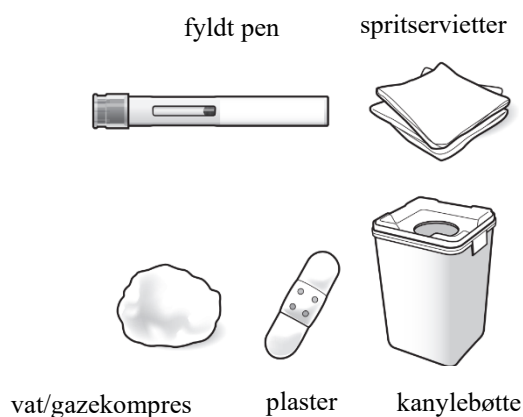
- Opbevar den fyldte pen i den originale yderpakning for at beskytte mod oxygen og lys.
- Den fyldte pen **må ikke** opbevares i køleskab.
- **Opbevar Oczyesa utilgængeligt for børn.**

Klargøring til injektion af Oczyesa

Trin 1. Find udstyret frem

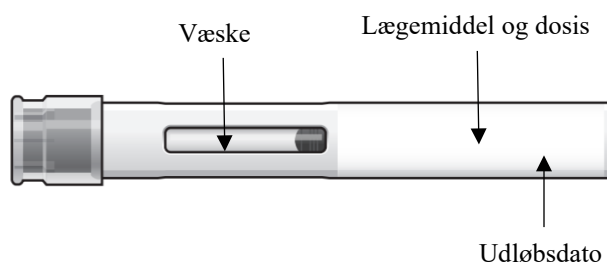
Læg alt det udstyr, der skal bruges til injektionen, på en ren, plan overflade:

- Oczyesa fyldt pen
- spritserviet (medfølger ikke)
- vat eller gaze kompres (medfølger ikke)
- plaster (medfølger ikke)
- kanylebøtte (medfølger ikke) (se trin 10)



Trin 2. Undersøg Oczyesa fyldt pen

- Tag posen ud af papæsken. Åbn posen, og tag den fyldte pen ud.
- Tjek etiketten for at sikre dig, at du har det rigtige lægemiddel.
- Tjek den **udløbsdato**, der står på papæsken, posen eller etiketten på den fyldte pen. Oczyesa fyldt pen må ikke anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Tjek, at væsken er **gullig til gul og klar**. Du ser måske en luftboble. Det er normalt.
- **Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige partikler, eller hvis det er grumset.**



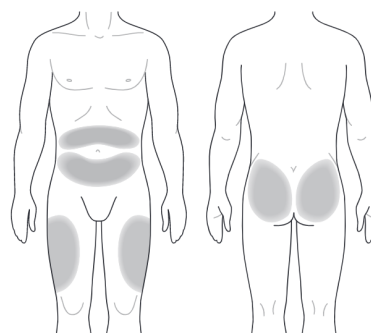
Trin 3. Vask hænder

- Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand. Tør dine hænder fuldstændigt.



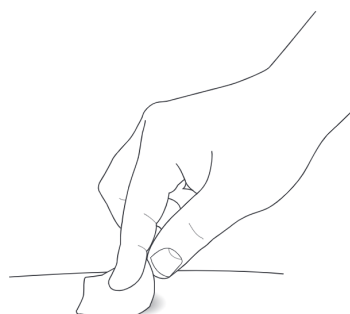
Trin 4. Vælg injektionssted

- Vælg et injektionssted (mave, lår eller balde). Vælg et injektionssted i injektionsområdet, hvor der er tilstrækkeligt med fedtvæv under huden. Hvert injektionsområde kan have flere injektionssteder.
- Du skal måske have hjælp fra en anden person, som er oplært i at give injektionen, hvis der er injektionsområder, du ikke kan nå.
- Injektionen **må ikke** gives i hud, der er øm eller beskadiget, eller i hud med blå mærker eller arvæv.
- Injektionen **må ikke** gives på et injektionssted, der er blevet brugt for nylig, i det valgte injektionsområde.
- Injektionen **må ikke** gives inden for 5 cm fra navlen.



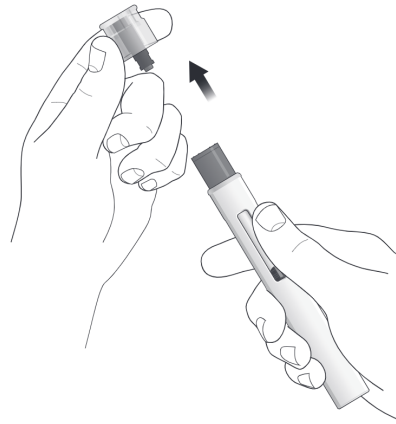
Trin 5. Rens injektionsstedet

- Rens injektionsstedet med en spritserviet.
- Lad injektionsstedet lufttørre før injektion.
- Du **må ikke** berøre det rensede område igen før injektion.



Trin 6. Tag beskyttelseshætten af, og smid den væk

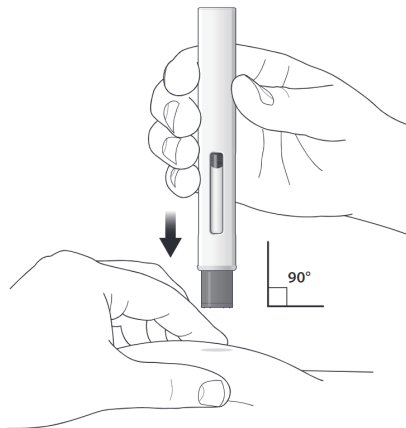
- Hold Oczyesa fyldt pen i den ene hånd, så pennen peger opad. Træk beskyttelseshætten af med den anden hånd i en lige bevægelse. Det kan være nødvendigt at trække til for at få den af. Hætten må ikke vrikkes eller drejes.
- **Hætten må ikke sættes på igen.** Smid straks beskyttelseshætten væk.
- Du ser måske en væskedråbe for enden af kanylen. Det er normalt.
- Du **må ikke** berøre eller trykke på kanyleafskærmningen. Det kan aktivere den fyldte pen.



Injektion af Oczyesa

Trin 7. Gør klar til at starte injektionen

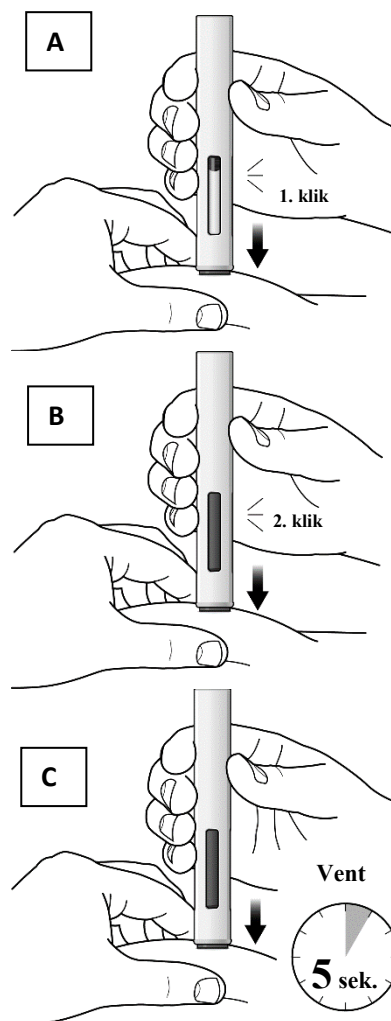
- Klem huden på injektionsstedet sammen mellem tommelfingeren og fingrene, og hold huden sammenklemmt. **Hold huden sammenklemmt, indtil injektionen er gennemført.**
- Hold den fyldte pen i den anden hånd, så du kan se inspektionsvinduet.
- Sæt den fyldte pen vinkelret (90 grader) og fladt mod den sammenklemte hud.



Trin 8. Giv injektionen

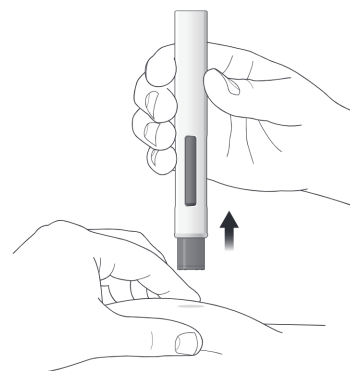
Giv injektionen med Oczyesa ved at følge trinnene i figur A, B og C.

- Tryk den fyldte pen helt ned, og hold den fyldte pen mod huden. Det vil få kanyleafskærmningen til at glide op i den fyldte pen.
- Du hører et **første klik**, som fortæller dig, at injektionen er startet.
- Stempelstangen bevæger sig ned gennem inspektionsvinduet.
- **Hold** fortsat den fyldte pen nede.
- Når du hører det **andet klik**, skal du fortsætte med at holde den fyldte pen nede i yderligere **5 sekunder**.
- Tjek, at stempelstangen er fuldstændig synlig i inspektionsvinduet.



Trin 9. Fjern Oczyesa fyldt pen

- Fjern den fyldte pen fra huden. Nu er injektionen gennemført, og du kan slippe den sammenklemte hud.
- Kanylen forbliver skjult af kanyleafskærmningen for at beskytte mod kanylestikskader.
- Der kan være en smule blod eller væske på injektionsstedet. Det er normalt. Dup området med vat eller et gaze kompres, og sæt plaster på, hvis det er nødvendigt.
- Du **må ikke** gnide på injektionsstedet.



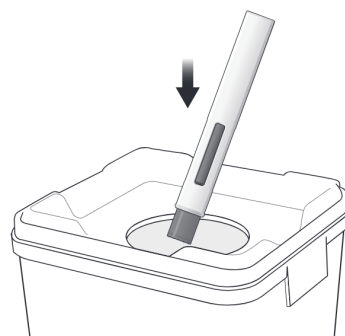
Bortskaf Oczyesa fyldt pen

Trin 10. Bortskaf Oczyesa fyldt pen

Den brugte Oczyesa fyldt pen smides væk (bortskaffes) i en punktursikker kanylebøtte umiddelbart efter brug.

Oczyesa fyldt pen **må ikke** smides væk (bortskaffes) i dit husholdningsaffald.

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



BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE SIMILARITET OG UNDTAGELSE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Similaritet**

CHMP er af den opfattelse, at Oczyesa er similært med et godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme i henhold til artikel 3 i Kommissionens forordning (EC) nr. 847/2000. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.

- **Undtagelse**

CHMP er den opfattelse, at i henhold til artikel 8 i forordning (EC) nr. 141/2000 og artikel 3 i Kommissionens forordning (EC) nr. 847/2000 gælder følgende undtagelse, som fastlagt i samme forordnings artikel 8, stk. 3, og beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport:

indehaveren af markedsføringstilladelsen for Mycapssa er ikke i stand til at levere tilstrækkelige mængder af lægemidlet.