

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oczyesa 20 mg depotinjektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää oktreotidihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg:a oktreotidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Oczyesa sisältää 63 mg alkoholia (etanolia) yhdessä annosyksikössä, mikä vastaa 63 mg:a / 1 ml (6,5 % w/w), sekä 408 mg soijapapufosfatidyylikoliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotinjektioneste, liuos.

Kellertävä tai keltainen kirkas neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oczyesa on tarkoitettu sellaisten aikuisten akromegaliapotilaiden ylläpitohoitoon, jotka ovat saaneet ja sietäneet somatostatiinianalogihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 20 mg oktreotidia 4 viikon välein annettuna yhtenä ihonalaisena injektiona.

Jos potilas siirtyy oktreotidin tai lanreotidin käytöstä Oczyesa-hoitoon, potilasta on neuvottava ottamaan ensimmäinen Oczyesa-annos aiemman hoidon päivittäisen tai kuukausittaisen annostusvälin lopussa.

Poikkeustilanteissa (esim. unohtunut annos, hoitoon sitoutumattomuus) Oczyesa voidaan antaa enintään 1 viikko ennen ajoitettua 4 viikon annosta tai 1 viikko sen jälkeen.

Insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) pitoisuuden seuranta ja oireiden arviointi on tehtävä säännöllisesti lääkärin harkinnan mukaan. Oczyesa-hoidon lopetusta ja potilaan vaihtoa toiseen somatostatiinianalogiin on harkittava, jos IGF-1-tasot eivät pysy yllä 20 mg:n kuukausiannoksella hoitamisen jälkeen tai jos potilas ei siedä Oczyesa-hoitoa.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, seuraava Oczyesa-annos on annettava mahdollisimman pian.

Erityisryhmät

Läkkäät

Läkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla lääkkeen puoliintumisaika voi pidentyä. Näiden potilaiden maksan toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Oczyesa-valmistetta voi käyttää potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Oktreotidin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

Ennen Oczyesa-hoidon aloittamista potilaille on neuvottava oikeanlainen pistämistekniikka. Täydelliset anto-ohjeet kuvineen, ks. käyttöohjeet pakkausselosteen lopussa.

Oczyesa-valmiste on injektoitava ihon alle vatsaan, reiteen tai pakaraan.

Potilaita on neuvottava vaihtelevaan injektointikohtaa näiden alueiden sisällä tai välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimen laajeneminen

Kasvuhormonia erittävät aivolisäkekasvaimet voivat joskus laajentua ja aiheuttaa vakavia komplikaatioita (esim. näkökenttäpuutoksia). Kaikkien potilaiden vointia onkin ehdottomasti seurattava tarkoin. Jos potilaalla havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, vaihtoehtoiset toimenpiteet voivat olla aiheellisia.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Kasvuhormonitasojen laskun ja IGF-1-pitoisuuden normalisoinnin terapeuttisena hyötynä naispuolisille akromegaliapotilaille on mahdollinen hedelmällisyyden palautuminen. Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on tarvittaessa käytettävä riittävää ehkäisyä oktreotidihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Kilpirauhasen toiminta

Kilpirauhasen toimintaa on tarkkailtava, jos potilas saa pitkäkestoista oktreotidihoitoa.

Maksan toiminta

Maksan toimintaa on seurattava oktreotidihoidon aikana.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät tapahtumat

Yleisiä bradykardiatapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Lääkevalmisteiden, kuten beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien tai neste- ja elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien aineiden, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Sappirakkoon liittyvät tapahtumat

Sappikiviä on raportoitu oktreotidihoidon aikana, ja niihin saattaa liittyä sappirakkotulehdus ja sapenjohtimen laajenemista (ks. kohta 4.8). Lisäksi myyntiin tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu sappitietulehdustapauksia sappikivien komplikaationa potilailla, jotka ovat saaneet oktreotidi-injektioita.

On siis suositeltavaa tehdä sappirakon ultraäänitutkimus ennen oktreotidihoitoa ja noin 6–12 kuukauden välein hoidon aikana.

Glukoosimetabolia

Oktreotidi estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin vapautumista ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Aterian jälkeinen glukoosinsieto voi heikentyä. On ilmoitettu, että joillakin ihonalaisesti oktreotidia saaneilla potilailla lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa pitkittynyttä hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Myös hypoglykemiaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Oktreotidihoito voi vähentää insuliinin tarvetta tyypin 1 diabetespotilailla. Ei-diabeetikoilla ja tyypin 2 diabetespotilailla, joilla on osittain säilyneet insuliinireservit, oktreotidin anto voi suurentaa aterioinnin jälkeistä veren glukoosipitoisuutta. Glukoosinsiedon ja diabeteshoidon seuranta on siis suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

Ravitsemus

Oktreotidi voi vaikuttaa joillakin potilailla ravinnon rasvojen imeytymiseen. Joillakin oktreotidihoitoa saavilla potilailla on todettu B₁₂-vitamiinipitoisuuksien pienenemistä ja poikkeavia tuloksia Schillingin kokeessa. B₁₂-vitamiinipitoisuuksien seuranta Oczyesa-hoidon aikana on suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt B₁₂-vitamiinin puutosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kardiovaskulaariset lääkevalmisteet

Bradykardisia vaikutuksia aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden, annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään Oczyesa-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja diabeteslääkkeet

Insuliinin ja diabeteslääkkeiden annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään oktreotidia (ks. kohta 4.4).

Bromokriptiini

Oktreotidin ja bromokriptiinin samanaikainen anto suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta.

Siklosporiini ja simetidiini

Oktreotidi-injektoiden on todettu vähentävän siklosporiinin imeytymistä suolesta ja hidastavan simetidiinin imeytymistä suolesta.

Kilpirauhashormonien korvaushoito

Oktreotidi voi vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Siksi säännöllinen kilpirauhasen toiminnan seuranta ja kliininen seuranta on suositeltavaa, jos potilas saa samanaikaisesti kilpirauhashormonien korvaushoitoa, koska se saattaa johtaa kilpirauhasen toiminnan epätasapainoon.

Vaikutukset muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Niukat julkaistut tiedot viittaavat siihen, että somatostatiinianalogit saattavat pienentää tunnetusti sytokromi P450 -entsyymivälitteisesti metaboloituvien aineiden metabolista puhdistumaa. Tämä voi johtua kasvuhormonierityksen suppressiosta. Mahdollisuutta, että oktreotidilla on tällainen vaikutus, ei voida sulkea pois. Varovaisuus on siis tarpeen, jos potilas käyttää muita lääkevalmisteita, jotka metaboloituvat lähinnä CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. kinidiini, terfenadiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on tarvittaessa käytettävä riittävää ehkäisyä oktreotidihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) oktreotidin käytöstä raskaana oleville naisille ja noin yhdessä kolmasosassa näistä raskaustapauksista lopputulos on tuntematon. Suurin osa saaduista raporteista koskee oktreotidin markkinoille tulon jälkeistä käyttöä, ja yli 50 % tiedossa olevista raskaudenaikaisista altistuksista koskee akromegaliapotilaita. Useimmissa tapauksissa oktreotidialtistus tapahtui ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja annos oli 100–1 200 mikrog/vrk lyhytvaikutteista oktreotidia ihon alle tai 10–40 mg pitkävaikutteista oktreotidia lihakseen kuukaudessa. Synnynnäisiä kehityshäiriöitä raportoitiin noin 4 %:ssa raskauksista, joista lopputulos tiedetään. Syy-yhteyttä oktreotidiin ei ole epäilty näiden tapausten osalta.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Oczyesa-valmisteiden käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö oktreotidi ihmisillä äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu oktreotidin erittyvän maitoon. Imetys on lopetettava Oczyesa-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako oktreotidi ihmisen hedelmällisyyteen. Kivesten myöhästynyttä laskeutumista havaittiin niillä urospuolisilla jälkeläisillä, joiden emoja oli lääkitty raskauden ja imetyksen aikana. Oktreotidi ei kuitenkaan heikentänyt uros- ja naarasrottien hedelmällisyyttä, kun annos oli enintään 1 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oktreotidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita, jos heillä on Oczyesa-hoidon aikana huimausta, voimattomuutta/uupumusta tai päänsärkyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä oktreotidihoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön häiriöt, hermoston häiriöt, maksa- ja sappihäiriöt sekä aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt.

Kliinisissä oktreotidin muiden lääkekuotojen tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, päänsärky, sappikivet, hyperglykemia ja ummetus. Muita yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat huimaus, paikallinen kipu, mikroskooppiset sappisaostumat, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen), ulosteiden löysyys, heikentynyt glukoosinsieto, oksentelu, voimattomuus ja hypoglykemia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat taulukossa 1 lueteltavat haittavaikutukset on kerätty kliinisistä oktreotiditutkimuksista sekä myyntiin tulon jälkeisistä kokemuksista.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyysluokittain yleisimmistä alkaen seuraavia määritelmiä käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä epäspesifit kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Maksan verisuonikasvain	
Veri ja imukudos				Trombosytopenia ^a
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia ^a Yliherkkyys ^a
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta ^a Kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen) ^a		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia ^a	Hypoglykemia ^a Heikentynyt glukoosinsieto ^a Ruokahaluttomuus ^a	Nestehukka ^a	
Hermosto	Päänsärky ^a	Huimaus ^a		
Sydän		Bradykardia ^a	Takykardia ^a	

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus ^a		
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^a Ummetus ^a Ilmavaivat ^a Pahoinvointi ^a Ripuli ^a	Vatsan pingotus ^a Dyspepsia ^a Oksentelu ^a Rasvaripuli ^a Ulostoiden värimuutokset ^a		
Maksa ja sappi	Sappikivet ^a	Sappirakkotulehdus Hyperbilirubinemia ^a		Akuutti pankreatiitti ^a Akuutti hepatiitti ^a Kolestaattinen maksatulehdus ^a Sappitukos ^a Keltaisuus ^a
Iho ja ihonalainen kudosis		Hiustenlähtö ^a Kutina Ihottuma ^a		Nokkosihottuma ^a
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot ^b	Voimattomuus		
Tutkimukset		Transaminaasiarvojen nousu ^a		Kohonneet alkalisen fosfataasin tasot ^a Suurentuneet gammaglutamyyli-transferaasi-pitoisuudet ^a

a Haittavaikutukset ja esiintymistiheydet määritettiin muista oktreotidivalmisteista saatavilla olevien tietojen perusteella.

b Pistoskohdan eryteema, turvotus, massa, kutina, kovettuma, kipu, kyhmy, mustelma, epämukavuus, ihottuma, hematooma, ödeema, parestesia, dermatiitti, verenvuoto, tulehdus, ekstravasaatio ja hypertrofia.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sappirakkoon liittyvät haittavaikutukset

Oktreotidin on osoitettu estävän sappirakon supistumiskykyä ja vähentävän sapeneritystä, mikä voi johtaa sappirakon poikkeavuuksiin sekä komplikaatioihin. Mikäli sappikiviä ilmenee, ne ovat tavallisesti oireettomia. Oireiset sappikivet on hoidettava joko sappihapoilla toteutettavalla liuotushoidolla tai leikkauksella.

ACROINNOVA 1 (tutkimus 1) -tutkimuksessa kroonista sappirakkotulehdusta raportoi 1 potilas (2,1 %).

ACROINNOVA 2 (tutkimus 2) -tutkimuksessa sappikiviä raportoi 6 potilasta (4,4 %), akuuttia sappitulehdusta ja sappirakkotulehdusta 1 potilas kumpaakin (0,7 %).

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Harvinaisissa tapauksissa ruoansulatuselimistön haittavaikutukset voivat muistuttaa akuuttia suolitukosta, ja niihin voi liittyä etenevää vatsan pullotusta, vaikeaa epigastriumaluetta kipua, vatsan arkuutta ja vatsanpeitteiden jännittymistä (défence). Ruoansulatuselimistön haittatapahtumien esiintymistiheyden tiedetään pienenevän ajan mittaan, kun oktreotidihoitoa jatketaan.

Yliherkkyys ja anafylaktiset reaktiot

Oktreotidiin liittyvää yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on ilmoitettu myyntiin tulon jälkeisessä seurannassa. Kun näitä ilmenee, ne vaikuttavat useimmiten ihoon, harvoin suuhun ja ilmateihin. Yksittäisiä anafylaktisen sokin tapauksia on ilmoitettu.

Pistoskohdan reaktiot

Useimmat pistoskohdan reaktiot olivat ohimeneviä ja joko lieviä tai keskivaikeita. Mikään näistä reaktioista ei ollut vaikea. Yleisimmät pistoskohdan reaktiot olivat pistoskohdan eryteema, turvotus, kutina, kovettuma, kipua, kyhmy ja massa.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Ulosteeeseen erittyvä rasvamäärä voi suurentua. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pitkäaikainen oktreotidihoido olisi johtanut imeytymishäiriöstä johtuviin ravintoainepuutoksiin.

Sydän

Bradykardia on somatostatiinianalogien yleinen haittavaikutus. EKG-muutoksia, kuten QT-ajan pitenemistä, akselimuutoksia, varhaista repolarisaatiota, matalia EKG-heilahduksia, R/S-muutoksia, R-aallon varhaista korostumista ja epäspesifisiä ST–T-aaltomuutoksia on havaittu oktreotidihoidon yhteydessä. Kyseisten tapahtumien suhdetta oktreotidin käyttöön ei ole osoitettu, sillä monilla näistä potilaista on jo ennestään sydäntauteja (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Lapsilla ja aikuisilla on ilmoitettu rajallinen määrä vahingossa tapahtuneita oktreotidiyliannostuksia. Aikuisilla annokset vaihtelivat välillä 2 400–6 000 mikrog/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infuusiona (100–250 mikrog/h) tai ihon alle (1 000 mikrog kolmesti vuorokaudessa). Ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat sydämen rytmihäiriöt, hypotensio, sydämenpysähdys, aivojen hypoksia, haimatulehdus, rasvamaksa, ripuli, heikotus, letargia, painon lasku, hepatomegalia ja maitohappoasidoosi.

Syöpäpotilailla, jotka saivat 3 000–30 000 mikrog/vrk oktreotidia ihon alle jaettuna pienempiin annoksiin, ei havaittu mitään odottamattomia haittavaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Lapsilla annokset vaihtelivat välillä 50–3 000 mikrog/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infuusiona (2,1–500 mikrog/h) tai ihon alle (50–100 mikrog). Ainoa ilmoitettu haittavaikutus oli lievä hyperglykemia.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, somatostatiini ja sen analogit, ATC-koodi: H01CB02

Vaikutusmekanismi

Oktreotidi on luontaisen somatostatiinin synteettinen oktapeptidijohdos. Sen farmakologinen vaikutus vastaa somatostatiinia, mutta sen vaikutus kestää huomattavasti pitempään. Se estää patologisesti lisääntynyttä kasvuhormonin (GH) eritystä ja gastroenteropankreaattisen järjestelmän (GEP) erittämien peptidien ja serotoniinin patologisesti lisääntynyttä eritystä.

Eläimillä oktreotidi estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin eritystä voimakkaammin kuin somatostatiini, ja sillä on selektiivisempi kasvuhormoni- ja glukagonieritystä suppressoiva vaikutus.

Terveillä henkilöillä oktreotidin on osoitettu estävän

- arginiinin, fyysisen rasituksen ja insuliinin aiheuttaman hypoglykemian stimuloimaa kasvuhormonieritystä
- aterianjälkeistä insuliinin, glukagonin, gastriinin ja muiden endokriinisen GEP-järjestelmän peptidien vapautumista sekä arginiinin stimuloimaa insuliini- ja glukagonieritystä
- tyreotropiinia vapauttavalla hormonilla (TRH) stimuloitua tyreotropiinin vapautumista.

Toisin kuin somatostatiini, oktreotidi estää kasvuhormonieritystä tehokkaammin kuin insuliinieritystä eikä sen annon jälkeen esiinny hormonien rebound-liikaeritystä (eli akromegaliapotilailla liiallista kasvuhormonieritystä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Oktreotidi pienentää merkittävästi ja useissa tapauksissa normalisoi akromegaliapotilaiden IGF-1- ja kasvuhormonitasoja.

Ihon alle annettujen oktreotidin yksittäisten annosten on osoitettu inhiboivan sappirakon supistumiskykyä ja vähentävän sapeneritystä terveillä vapaaehtoisilla. Kliinisissä tutkimuksissa sappikivien tai sappinestesakan muodostuminen lisääntyi merkittävästi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Oktreotidi voi aiheuttaa kliinisesti merkittävän TSH:n suppression (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kliininen teho ja turvallisuus

Oktreotidin teho ja turvallisuus varmistettiin kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa akromegaliapotilailla: 24 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1) ja 52 viikon avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 2). Tutkimuksen 1 loppuun asti suorittaneet potilaat saivat siirtyä tutkimukseen 2. Kummankin tutkimuksen potilaat saivat vakaata hoitostandardin mukaista hoitoa injektoitavalla pitkävaikutteisella oktreotidilla tai lanreotidilla, kun heidät rekisteröitiin tutkimukseen.

Tutkimus 1

Tutkimukseen otettiin biokemiallisesti hallinnassa olevia potilaita, joiden IGF-1-tasot olivat normaalin ylärajalla tai sen alapuolella (kahden mittauksen keskiarvo säädettyä iän ja sukupuolen mukaan) seulontahetkellä. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan joko oktreotidia tai lumelääkettä 24 viikon ajan. Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen ikä oli 55 vuotta, 56 % oli naisia ja 96 % oli valkoihoisia.

Ensisijainen päätepiste oli vasteen saaneiden osuus, ts. potilaat, joiden IGF-1-tasot olivat normaalin ylärajalla tai alapuolella satunnaistetun kaksoissokkojakson lopussa (mittausten keskiarvo viikolla 22

ja viikolla 24). Potilaat, jotka keskeyttivät hoidon tai jotka vaihdettiin hätälääkitykselle, katsottiin analyysissä vastetta saamattomiksi.

Tutkimus 1 saavutti ensisijaisen päätepisteen, oktreotidin tilastollisen ylivertauuden lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2). Tärkeimmät toissijaiset päätepiisteet saavutettiin myös, mukaan lukien niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni vaste, IGF-1 normaalin ylärajalla tai alle ja kasvuhormonitaso 2,5 mikrog/l.

Taulukko 2: Tehon ensisijaiset ja toissijaiset päätepiestetulokset

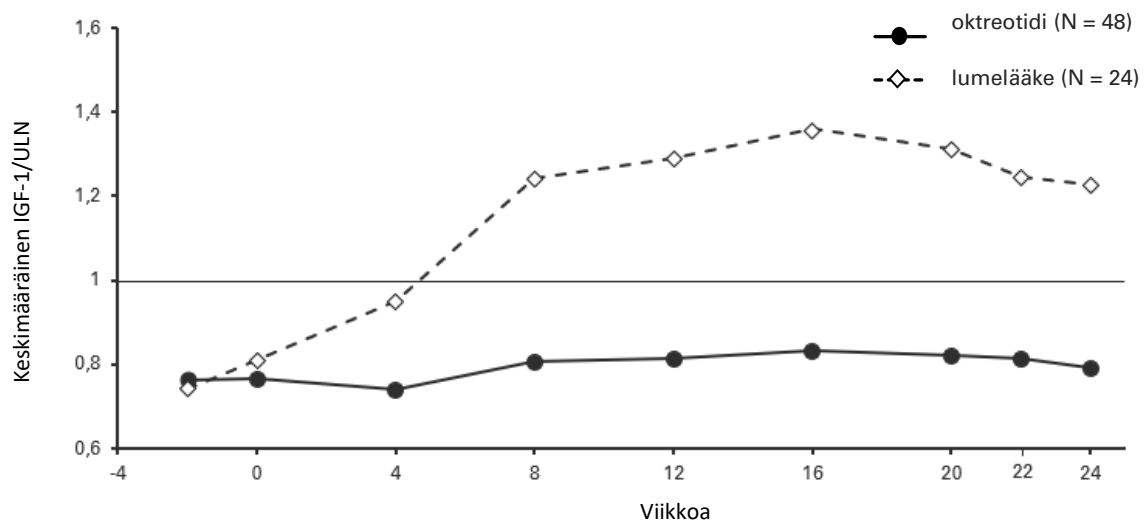
	Vaste oktreotidiin (N = 48)	Vaste lumelääkkeeseen (N = 24)	Ero oktreotidi- vs. lumelääkehoidon vasteen osuuksissa (95 %-n CI)^a	p-arvo
Tehon ensisijainen päätepiiste Niiden potilaiden osuus, joilla oli keskimääräinen IGF-1 $\leq 1 \times \text{ULN}$ viikolla 22/24	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3–57,9)	0,0018
Ensimmäinen tärkein toissijainen päätepiiste Niiden potilaiden osuus, joilla oli keskimääräinen IGF-1 $\leq 1 \times \text{ULN}$ viikolla 22/24, mukaan lukien potilaat, joiden annosta pienennettiin ^b	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3–57,9)	0,0018
Toinen tärkein toissijainen päätepiiste Niiden potilaiden osuus, joilla oli keskimääräinen IGF-1 $\leq 1 \times \text{ULN}$ viikolla 22/24 ja keskimääräinen kasvuhormoni $< 2,5$ mikrog/l viikolla 24	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8–55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszel-estimaatti yleisestä riskierosta, joka ottaa huomioon aiemman hoidon (pitkävaikutteinen oktreotidi tai lanreotidi) 95 %-n luottamusväleillä (CI) ja ylähännän p-arvoilla.

b Kukaan potilas ei tarvinnut annoksen pienennystä tutkimuksen aikana.

Keskimääräiset IGF-1-tasot olivat vakaat alle normaalin ylärajan potilailla, jotka saivat oktreotidia, ja suurenvat normaalin ylärajan yläpuolelle lumelääkeryhmässä (kuva 1).

Kuva 1: Keskimääräinen IGF-1/1 × ULN ajan myötä



ANCOVA-analyysissä, kun muutos lähtötilanteesta viikon 22/24 keskiarvoon mitattiin arvona IGF-1/ULN, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos oli 0,04 oktreotidiryhmässä ja 0,52 lumelääkeryhmässä. Hoitoryhmien (lumelääke) keskimääräinen ero oli -0,48 (95 %:n CI: -0,75; -0,22). P-arvo oli 0,0003.

Mediaaniaikaa IGF-1-vasteen menettämiseen ei saavutettu oktreotidia saavilla potilailla ja oli 8,4 viikkoa lumelääkeryhmän potilailla.

Niiden potilaiden osuudet, joilla kasvuhormonitasot olivat < 1,0 mikrog/l viikolla 24, arvioitiin toissijaisessa päätepisteessä tutkimuksessa 1. Niiden potilaiden osuus, joilla oli keskimääräinen kasvuhormonitaso < 1,0 mikrog/l viikolla 24, oli 59,9 % oktreotidiryhmässä ja 37,5 % lumelääkeryhmässä. Hoitoryhmien (lumelääke) välinen ero oli 21,3 % (95 %:n CI: -2,6 %; 45,1 %). P-arvo oli 0,0404.

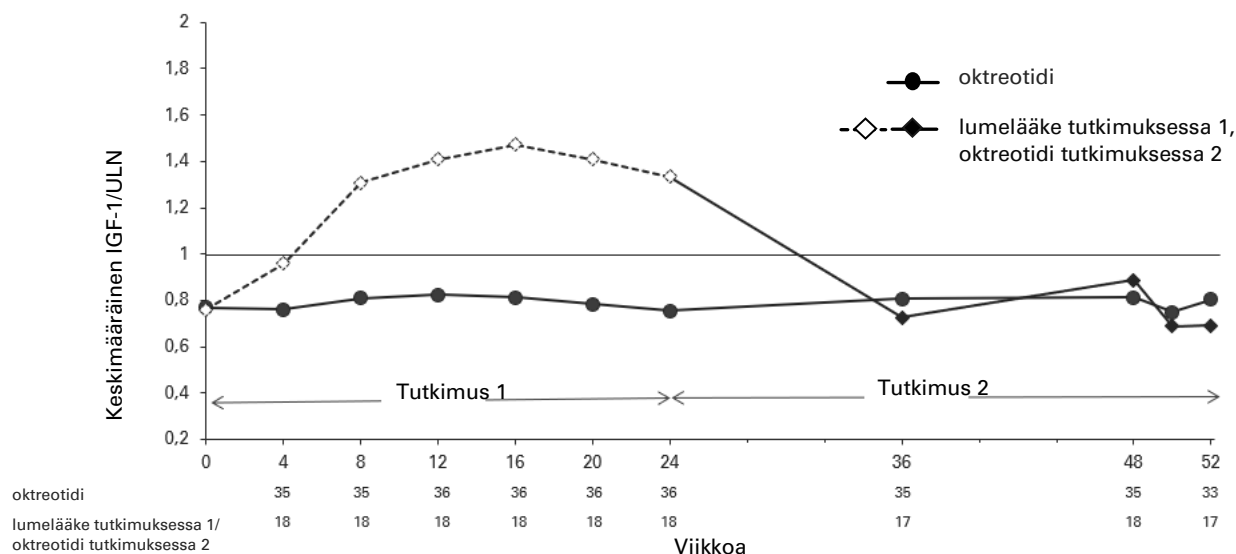
Tutkimukseen 1 sisältyi useita potilaiden raportoimia tuloksia, mukaan lukien akromegalian elämänlaatuksely (AcroQoL) ja lääkkeiden hoitotytyväisyyskysely (TSQM). AcroQoL-kokonaispisteet ja TSQM-kätevyyspisteet suurenevät lähtötilanteesta (ts. pitkävaikutteisella oktreotidilla tai lanreotidilla hoitamisen aikana) viikkoon 24 mennessä kummassakin hoitoryhmässä. Oktreotidiryhmässä oli suurempi nousu kuin lumelääkeryhmässä. Oktreotidin ja lumelääkkeen väliset erot eivät olleet merkittäviä.

Tutkimus 2

Oktreotidin pitkäkestoista turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 135 akromegaliapotilaalla, jotka osallistuivat tutkimukseen 2. 54 Potilasta siirtyi tutkimuksesta 1 (36 oli satunnaistettu saamaan oktreotidia ja 18 saamaan lumelääkettä) ja 81 potilasta (joiden sairaus oli biokemiallisesti hallinnassa tai ei) rekisteröitiin suoraan tutkimukseen 2.

Tutkimuksessa 1 oktreotidia saaneiden siirtyvien potilaiden keskimääräiset IGF-1-arvot pysyivät vakaina ja alle 1 × ULN -tason 52 viikon oktreotidihoitoon aikana. Tutkimuksessa 1 lumelääkettä saaneiden potilaiden IGF-1-arvot palasivat normaaleiksi, kun he vaihtoivat oktreotidihoitoon tutkimuksessa 2 (kuva 2).

Kuva 2: Keskimääräinen IGF-1/ULN pitkäkestoisessa hoidossa siirtyvillä potilailla



N = niiden potilaiden määrä tietyllä käynnillä, joista oli arvioitavissa olevia tietoja.

Tehotietojen populaatioanalyysit tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2

Oktreotidin vaikutuksesta IGF-1:een kehitettiin populaatiofarmakokinetiikka-/-farmakodynamiikkamalli. Strukturaalisessa mallissa käytettiin malliin perustuvaa oktreotidialtistusta. Malli oli epäsuora vastemalli, jossa lääkevalmisteiden vaikutukset nolla-asteen tuotantotahtiin oli vakioitu. Oktreotidin lääkevalmistevaikutukset kuvattiin inhibitorisena $E_{\max}$ -funktiona.

Oktreotidin IGF-1-vaikutuksen simulaatiot mallin avulla osoittivat samantapaista IGF-1-vastetta, kun Oczyesa-valmistetta annettiin 20 mg:n annos 4 viikon välein verrattuna ihon alle annettuun lyhytvaikutteiseen 0,25 mg:n oktreotidiannokseen annettuna kolme kertaa vuorokaudessa. Lisäksi verrattavissa olevia vaikutuksia IGF-1-pitoisuuksiin ajan myötä havaittiin, kun annosväli oli 3–5 viikkoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oczyesa-valmisteen sisältämän oktreotidin biologinen hyötyosuus oli 92–98 % ihon alle annetun lyhytvaikutteisen oktreotidin biologisesta hyötyosuudesta, ja 4–5 kertaa suurempi kuin lihakseen annettavan pitkävaikutteisen oktreotidin ilman alussa ilmennyttä viivettä.

Oktreotidin enimmäispitoisuus saavutettiin noin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen. Sen jälkeen oktreotidipitoisuus pieneni hitaasti; puoliintumisaika oli 9–12 vuorokautta.

Verrattavissa oleva altistus saavutettiin, kun Oczyesa injektioitiin ihon alle vatsaan, reiteen tai pakaraan.

Vakaan tilan farmakokinetiikka saavutettiin kolmannella Oczyesa-injektiolla, kun injektio annettiin 4 viikon välein. Populaatiofarmakokinetiikkamallinnuksen perusteella keskimääräinen oktreotidipitoisuus vakaassa tilassa oli 3,1 ng/ml, mikä on samanlainen kuin kolme kertaa vuorokaudessa ihon alle annetun lyhytvaikutteisen oktreotidin 0,25 mg:n annoksen (3,2 ng/ml), mutta päivittäinen vaihtelu oli vähäisempää.

Jakautuminen

Ihon alle annetuista lyhytvaikutteisen oktreotidin injektioista saatujen tietojen perusteella jakautumistilavuus on 0,27 l/kg. 65 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Oktreotidin sitoutuminen verisoluihin on mitättömän vähäistä.

Eliminaatio

Ihon alle annetuista lyhytvaikutteisen oktreotidin injektioista saatujen tietojen perusteella valtaosa peptidistä erittyy ulosteeseen, ja noin 32 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Elimistön kokonaispuhdistuma on 160 ml/min.

Oczyesa-valmisteella on oktreotidin imeytymisnopeutta rajoittava eliminaatio ja ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika 217–279 tuntia (9–12 vuorokautta).

Erityisryhmät

Läkkäät

Iällä (18–83 vuotta) ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta oktreotidin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistumalla (CLCR) ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta oktreotidin puhdistumaan, kun analysoitiin 191 tutkittavaa, joilla oli normaali munuaisten toiminta (CLCR $\geq$ 90 ml/min), 24 tutkittavaa, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (CLCR 60–89 ml/min), ja 1 tutkittava, jolla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCR 30–59 ml/min).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut ihon alle annetun lyhytvaikutteisen oktreotidin kokonaisaltistukseen (AUC).

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla, mutta ei rasvamaksapotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien oktreotidiasetaatin eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä oktreotidin lisääntymistutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta, alkio-/sikiötoksisuudesta eikä muista lisääntymiseen kohdistuvista vaikutuksista, kun P-sukupolvelle annettiin oktreotidiannoksia enintään 1 mg/kg/vrk. Rotanpoikasten fysiologisen kasvun todettiin hidastuvan jossain määrin. Tämä oli ohimenevää ja liittyi todennäköisesti liiallisen farmakodynaamisen vaikutuksen aiheuttamaan kasvuhormonierityksen estoon (ks. kohta 4.6).

Nuorilla rotilla ei tehty spesifisiä tutkimuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin kasvun ja kypsymisen heikentymistä F1-sukupolven poikasilla, joiden emoille oli annettu oktreotidia koko tiineys- ja imetyskauden ajan. F1-sukupolven urospoikasilla havaittiin kivesten myöhästynyttä laskeutumista, mutta niiden hedelmällisyys säilyi normaalina. Siten yllä mainitut löydökset olivat ohimeneviä, ja niiden arveltiin johtuvan kasvuhormonierityksen estosta.

Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus

Oktreotidihydrokloridilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Rotilla, jotka saivat enintään 1,25 mg:n päivittäiset oktreotidiannokset/kg, todettiin fibrosarkoomia ihonalaisen injektion pistoskohdassa 52, 104 ja 113/116 viikon jälkeen. Fibrosarkoomia ilmeni pääosin joillakin uroksilla.

Paikallisia kasvaimia esiintyi myös kontrolliryhmän rotilla, mutta näiden kasvainten kehitys johtui järjestäytymättömästä sidekudosmuodostuksesta, jonka syynä puolestaan oli pitkittynyt ärsytys pistoskohdissa. Hapan maitohappo/mannitoli-vehikkeli tehosti tätä ärsyttävää vaikutusta. Tämä epäspesifi kudosreaktio näytti olevan tyypillinen juuri rotille. Neoplastisia vaurioita ei todettu hiirillä, jotka saivat enintään 2 mg oktreotidia/kg ihonalaisina pistoksina päivittäin 98 viikon ajan, eikä koirilla, jotka saivat oktreotidia ihonalaisina pistoksina 52 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyserolidioleaatit
Soijapavun fosfatidyylikoliini
Vedetön etanoli
Propyleeniglykoli (E1520)
Edetiinihappo
Etanoliamiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä hapelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml:n esitäytetty kynä yhden annoksen steriilissä käyttövalmiissa ruiskussa (lasia, tyyppi I), jossa on mäntätulppa (fluoropolymeeripäällysteinen bromobutylikumi), ei-näkyvä neula (22 G) ja suojakorkki, jossa on neulasuojus (synteettinen kumi), asetettuna injektointilaitteeseen.

Esitäytetty kynä on sinetöidyssä alumiinipussissa. Pakkaus sisältää pienen valkoisen säiliön, joka on vain säilytystarkoituksiin.

Pakkauskoko 1 kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Kertakäyttöön (esitäytettyä Oczyesa-kynää ei saa käyttää uudelleen).

Ei saa käyttää, jos esitäytetty Oczyesa-kynä vaikuttaa vaurioituneelta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus (kotelo ja pussi) tai sinetti on vahingoittunut.
Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia tai liuos on sameaa.

Täydelliset käyttöohjeet, ks. pakkausseloste.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1938/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Oczyesa 20 mg depotinjektioneste, liuos, esitäytetty kynä
oktreotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää oktreotidihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg:a oktreotidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glyserolidioleaatit, soijapavun fosfatidyylikoliini, vedetön etanoli, E1520, edetic acid, ethanolamine. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Kertakäyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

KÄYT. VIIM.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä hapelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Ruotsi

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1938/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Oczyesa 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUSSI JA ESITÄYTETTY KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Oczyesa 20 mg depotinjektioneste, liuos, esitäytetty kynä
oktreotidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg / 1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Oczyesa 20 mg depotinjektioneste, liuos, esitäytetty kynä oktreotidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Oczyesa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Oczyesa-valmistetta
3. Miten Oczyesa-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Oczyesa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Oczyesa on ja mihin sitä käytetään

Oczyesa-valmisteen vaikuttava aine on oktreotidi. Oktreotidi on somatostatiinin synteettinen muoto. Somatostatiini on elimistön luonnollinen aine, joka kontrolloi ihmisen kasvuhormonin vapautumista. Oktreotidi toimii samoin kuin somatostatiini, mutta sen vaikutus kestää pidempään, joten sitä ei tarvitse ottaa niin usein.

Oczyesa-valmistetta käytetään aikuisten akromegalian ylläpitohoitoon. Akromegaliassa elimistössä muodostuu liikaa kasvuhormonia. Sitä käytetään potilaille, joille on jo osoitettu olevan hyötyä somatostatiinin kaltaisista lääkkeistä.

Normaalisti kasvuhormoni säätelee kudosten, elinten ja luiden kasvua. Akromegaliapotilailla kasvuhormonin lisääntynyt tuotanto (yleensä aivolisäkkeen hyvänlaatuisen kasvaimen takia) johtaa luiden ja tiettyjen kudosten koon suurenemiseen sekä oireisiin, kuten päänsärkyyn, liimahikoiluun, käsien ja jalkojen tunnottomuuteen, väsymykseen ja nivelkipuun. Oczyesa-hoito voi auttaa lievittämään oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Oczyesa-valmistetta

Älä käytä Oczyesa-valmistetta

- jos olet allerginen oktreotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Oczyesa-valmistetta, jos sinulla on

- **sydänvaivoja**, koska lääke voi vaikuttaa syketiheyteen ja sykkeen säännöllisyyteen
- **sappirakkovaivoja**, koska Oczyesa-valmisteen pitkäkestoinen käyttö voi aiheuttaa sappikivien muodostumista
- **diabetes**, koska Oczyesa voi vaikuttaa verensokeriin. Verensokeritasot voivat olla jatkuvasti koholla pitkäkestoisessa käytössä. Myös matalia verensokeritasoja on ilmoitettu. Siksi lääkäri

saattaa suositella verensokeritasojen seuraamista ja diabeteksen hoitamista.

Jos sinulla on tyypin 1 diabetes ja sinua hoidetaan insuliinilla, annoksiasi on ehkä pienennettävä Oczyesa-hoidon aikana.

- sinulla on joskus ollut **B12-vitamiinin puutos**. Koska tämä lääkevalmiste voi madaltaa veren B12-vitamiinitasoa, lääkäri haluaa ehkä tarkistaa B12-vitamiiniarvosasi säännöllisesti Oczyesa-hoidon aikana.

Seuranta hoidon aikana

Aivolisäkkeen kasvaimet, jotka tuottavat liikaa kasvuhormonia ja johtavat akromegaliaan, joskus laajenevat, mikä saattaa aiheuttaa vakavia komplikaatioita, kuten näköongelmia. On tärkeää, että kasvaimesi kasvua seurataan Oczyesa-hoidon aikana. Jos havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, lääkäri saattaa määrätä eri hoitoa.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti maksan toiminnan hoidon aikana ja tarkistaa myös kilpirauhasen toiminnan, jos sinua hoidetaan Oczyesa-valmisteella pitkiä ajanjaksoja.

Lapset ja nuoret

Oczyesa-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille. Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja hyötyjä tälle ikäryhmälle ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Oczyesa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, koska niiden toiminta tai sivuvaikutukset saattavat muuttua, kun niitä käytetään yhdessä Oczyesa-valmisteen kanssa. Jos otat näitä lääkkeitä, lääkärin on ehkä muutettava niiden annosta:

- beetasalpaajiksi kutsutut lääkevalmisteet (esim. atenololi, metoprololi) ja kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini, verapamiili), joita käytetään korkean verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon;
- lääkkeitä neste- ja elektrolyyttitasapainon hallitsemiseen;
- insuliinia tai muita lääkkeitä diabeteksen hoitoon;
- kinidiiniä: lääkettä epäsäännöllisen sykkeen hoitoon;
- terfenadiinia: lääkettä allergisten tilojen hoitoon;
- siklosporiinia: lääkettä estämään elinsiirron hylkimistä, hoitamaan vaikeita ihosairauksia sekä vaikeaa silmä- ja niveltulehdusta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Oczyesa-valmisteen käyttöä on vältettävä.

Ei tiedetä, erittyykö Oczyesa äidinmaitoon. Oczyesa-hoidon aikana ei saa imettää.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Oczyesa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos reagoitakyky on heikentynyt sivuvaikutusten, kuten huimauksen, voimattomuuden tai päänsäryn takia.

Oczyesa sisältää alkoholia

Tämä lääke sisältää 63 mg alkoholia (etanolia) yhdessä annosyksikössä, mikä vastaa 60 mg/1 ml (6,5 % w/w). Tämän lääkkeen yhden annoksen sisältämä määrä vastaa alle 2 ml:a olutta tai 1 ml:a viiniä.

Tämän lääkkeen pienellä alkoholimäärällä ei ole mitään havaittavia vaikutuksia.

3. Miten Oczyesa-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 20 mg 4 viikon välein. Poikkeustilanteissa (esim. unohtunut annos, hoitoon sitoutumattomuus) Oczyesa voidaan antaa enintään 1 viikko ennen ajoitettua 4 viikon annosta tai 1 viikko sen jälkeen.

Jos siirryt toisen oktreotidin tai lanreotidin käytöstä Oczyesa-hoitoon, ensimmäinen Oczyesa-annos on annettava aiemman hoidon päivittäisen tai kuukausittaisen annostusvälin lopussa.

Lääkäri arvioi säännöllisesti, miten hoito vaikuttaa insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 pitoisuuteen veressäsi ja oireidesi hallintaan. Jos oireesi eivät pysy hallinnassa tai et siedä lääkettä, hoitosi saatetaan vaihtaa toiseen somatostatiinianalogiin.

Oczyesa annetaan yhtenä pistoksena ihon alle (s.c.) vatsaan, reiteen tai pakaraan. Pistosta ei saa antaa millekään muulle alueelle. Kun saat kuukausittaisia pistoksia, on tärkeää vaihdella pistoksen antamiskohtaa joka kerta. Voit saada useita pistoksia samalle alueelle, mutta jokainen pistos on annettava eri kohtaan.

Sinun täytyy saada koulutusta Oczyesa-valmisteen pistämisestä oikealla tavalla. Lue esitetytyn kynän käyttöohjeet huolellisesti ennen Oczyesa-valmisteen käyttämistä.

Tarkempia ohjeita Oczyesa-valmisteen käyttämisestä on tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos käytät enemmän Oczyesa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Oczyesa-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Yliannoksen oireita ovat poikkeava tai epäsäännöllinen syke, matala verenpaine, sydänpysähdys, aivojen hapensaannin huononeminen, vaikea ylävatsakipu, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli, heikotus, uupumus, voimattomuus, painon lasku, suurentunut maksa, epämukava tunne ja suuret veren maitohappopitoisuudet.

Jos unohdat käyttää Oczyesa-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos heti kun muistat asian.

Jos lopetat Oczyesa-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Oczyesa-valmisteen käytön, akromegaliaoireet saattavat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista:

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Sappikivet, jotka aiheuttavat äkillistä selkäkipua

- Korkeat verensokeritasot (hyperglykemia)

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Aliaktiivinen kilpirauhanen (kilpirauhasen vajaatoiminta), johon liittyy väsymystä, painonnousua sekä ihon ja hiusten muutoksia
- Muutokset kilpirauhasen toimintakokeissa (verinäytteissä)
- Sappirakkotulehdus, jonka oireita voivat olla ylävatsan oikean puolen kipu, kuume, pahoinvointi
- Matalat verensokeritasot (hypoglykemia)
- Tila, jossa elimistöllä on vaikeuksia ylläpitää normaaleja verensokeritasoja (heikentynyt glukosinsieto)
- Hidas syke (bradykardia)

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Hyvänlaatuinen kasvain maksan verisuonissa
- Nestehukka; oireita voivat olla jano, niukka virtsaneritys, virtsan tummuus, ihon kuivuus ja punakkuus
- Nopea syke (takykardia)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot), mm. ihottuma
- Äkillinen vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, turvotusta ja kiehelmöintiä, mahdollisesti verenpaineen laskun ja huimausta tai tajunnanmenetyksen
- Haimatulehdus (pankreatiitti), jonka oireita voivat olla äkillinen ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- Vähentynyt sapen virtaus maksasta tukoksen vuoksi
- Maksatulehdus (hepatiitti, kolestaattinen maksatulehdus), jonka oireena voi olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, yleinen sairaudentunne, kutina, virtsan vaaleus
- Kellertävä iho ja silmät
- Matala verihiutale- taso (verihiutaleet auttavat verta hyytymään; trombosytopenia), mikä voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmien muodostumista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät, kun hoitoa jatketaan.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Vatsakipu
- Ummetus
- Pahoinvointi
- Ripuli
- Ilmavaivat
- Päänsärky
- Pistoskohdan paikalliset reaktiot

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Huimaus
- Heikotus
- Hengitysvaikeudet
- Ylävatsavaivat (dyspepsia)
- Vatsan epämukavuus tai turvotus (vatsan pingotus)
- Oksentelu
- Rasvaripuli
- Ulosteen värimuutokset

- Ruokahaluttomuus
- Bilirubiinitason nousu (bilirubiini on punasolujen hajoamistuote)
- Kohonneet maksaentsyymitasot (transaminaasien tason nousu)
- Hiustenlähtö
- Kutina
- Ihottuma
- Nivelkipu

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Nokkosihottuma
- Maksaentsyymitasojen (alkalinen fosfataasi, gammaglutamyyli transferaasi) nousu veressä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Oczyesa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, pussissa ja esitäytetyn kynän etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän Käyt. viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä kylmässä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä hapelle ja valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia tai liuos on sameaa.

Oczyesa on kertakäyttöön. Käytetty esitäytetty kynä on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Oczyesa sisältää

- Vaikuttava aine on oktreotidihiydrokloridi, joka vastaa 20 mg:a oktreotidia. Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 20 mg oktreotidia.
- Muut aineet ovat glyserolidioleaatit, soijapavun fosfatidyylikoliini, vedetön etanoli (ks. myös kohta 2, Oczyesa sisältää alkoholia), propyleeniglykoli (E1520), edetiinihappo, etanoliamiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Oczyesa on depotinjektioneste, liuos. Esitäytetty kynä sisältää kellertävää tai keltaista kirkasta nestettä.

Yksi pakkaus sisältää yhden esitäytetyn kynän, jossa on tulppa, ei-näkyvissä oleva neula ja suojakorkki sekä neulasuojus automaattisessa injektointilaitteessa.

Esitäytetty kynä on sinetöidyssä alumiinipussissa. Pakkaus sisältää pienen valkoisen säiliön, joka on vain säilytystarkoituksiin.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu/en>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

KÄYTTÖOHJEET**Oczyesa 20 mg depotinjektioneste, liuos, esitäytetty kynä**
oktreotidi

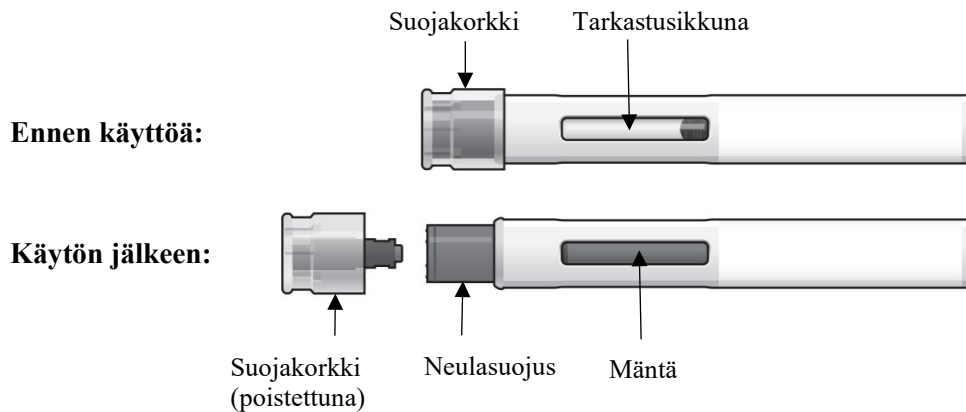
Kertakäyttöön
Esitäytetty kynä
Ihon alle

Käyttöohjeet sisältävät tietoa siitä, miten Oczyesa-valmistetta käytetään.

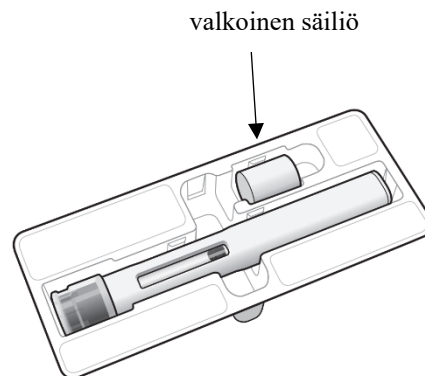
Lue käyttöohjeet huolellisesti **loppuun asti** ennen esitäytetyn Oczyesa-kynän käyttämistä. Säilytä käyttöohjeet, koska voit tarvita niitä myöhemmin.

Älä pistä itseäsi tai toista henkilöä, ennen kuin sinulle on näytetty, miten esitäytettyä Oczyesa-kynää käytetään. Terveystieteiden ammattilainen näyttää sinulle tai huoltajallesi, miten tämän lääkkeen annos valmistellaan ja pistetään, ennen kuin yrität tehdä sen ensimmäistä kertaa. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla on kysyttävää.

Esitäytetyn Oczyesa-kynän osat ennen käyttöä ja käytön jälkeen



Huomautus: Pakkaus sisältää pienen valkoisen säiliön, joka on vain säilytystarkoituksiin. **Ei saa poistaa!**



Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin pistät tätä lääkettä

- **Kertakäyttöön** (esitäytettyä Oczyesa-kynää ei saa käyttää uudelleen).
- **Vain pistettäväksi ihon alle** (pistä suoraan ihonalaiseen rasvakudokseen).
- **Älä pistä** verisuoneen, ihokerroksen sisään tai lihakseen.
- **Älä käytä** tätä lääkettä kotelossa, pussissa ja esitäytetyn kynän etiketissä mainitun **viimeisen käyttöpäivämäärän** jälkeen.
- **Ei saa käyttää**, jos esitäytetty kynä vaikuttaa vaurioituneelta.
- **Ei saa käyttää**, jos pakkaus (kotelo ja pussi) tai sinetti on vahingoittunut.
- **Älä poista suojakorkkia**, ennen kuin olet valmis pistämään.

Esitäytetyn Oczyesa-kynän säilyttäminen

- Säilytä esitäytettyä kynää alkuperäispakkauksessa. Herkkä hapelle ja valolle.
- **Älä** säilytä esitäytettyä kynää kylmässä.
- **Ei lasten ulottuville eikä näkyville.**

Oczyesa-valmisteen pistämisen valmisteleminen

Vaihe 1. Kerää tarvikkeet

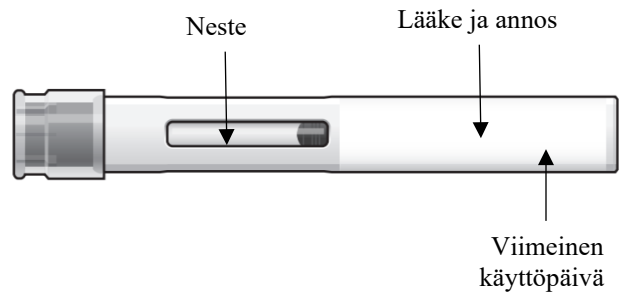
Aseta kaikki pistämisessä tarvittavat tarvikkeet puhtaalle, tasaiselle alustalle:

- Esitäytetty Oczyesa-kynä
- alkoholilappu (ei mukana)
- pumpulituppo tai harsolappu (ei mukana)
- laastari (ei mukana)
- pistävän jätteen astia (ei mukana) (katso vaihe 10)



Vaihe 2. Tarkasta esitäytetty Oczyesa-kynä

- Ota pussi pahvikotelosta. Avaa pussi ja ota esitäytetty kynä esiin.
- Tarkista etiketistä, että sinulla on oikea lääke.
- Tarkista pahvikotelossa, pussissa tai esitäytetyn kynän etiketissä näkyvä **viimeinen käyttöpäivämäärä**. Älä käytä esitäytettyä Oczyesa-kynää, jos viimeinen käyttöpäivä on ohittunut.
- Tarkista, että **neste on kellertävää tai keltaista ja kirkasta**. Saatat nähdä ilmakuplan. Tämä on normaalia
- **Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia tai liuos on sameaa.**



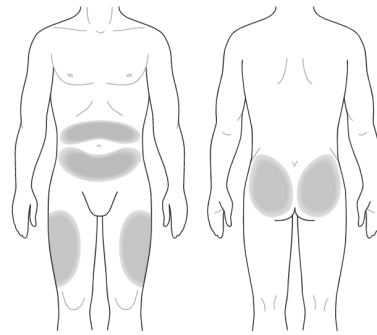
Vaihe 3. Pese kätesi

- Pese kätesi huolellisesti saippualla. Kuivaa kätesi huolellisesti.



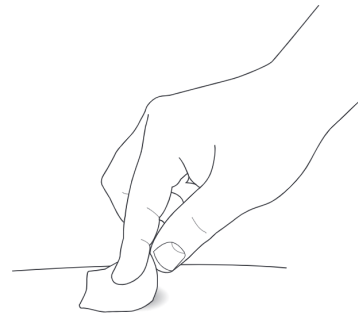
Vaihe 4. Valitse pistoskohta

- Valitse pistosalue (vatsa, reisi tai pakara). Valitse pistosalueelta pistoskohta, jossa on tarpeeksi rasvakudosta. Kullakin pistosalueella voi olla useita pistoskohtia.
- Saatat tarvita apua joltakulta, jota on neuvottu pistoksen antamisessa, jos et ulotu tietyille pistämisalueille.
- **Älä** pistä arkaan, vahingoittuneeseen, mustelmaiseen tai arpiseen kohtaan.
- **Älä** pistä äskettäin käytettyyn pistoskohtaan valitulla pistosalueella.
- **Älä** pistä 5 cm:n etäisyydelle navasta.



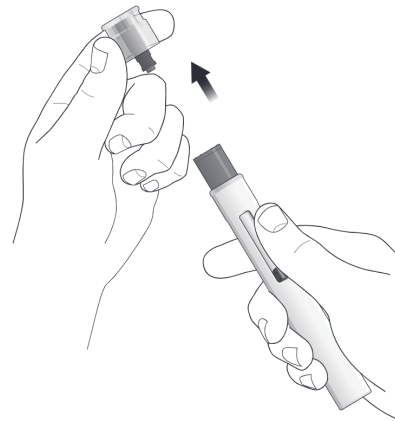
Vaihe 5. Puhdista pistoskohta

- Puhdista pistoskohta alkoholilapulla.
- Anna pistoskohdan kuivua ennen pistämistä.
- **Älä** koske puhdistettuun alueeseen ennen pistämistä.



Vaihe 6. Poista suojakorkki ja heitä se pois

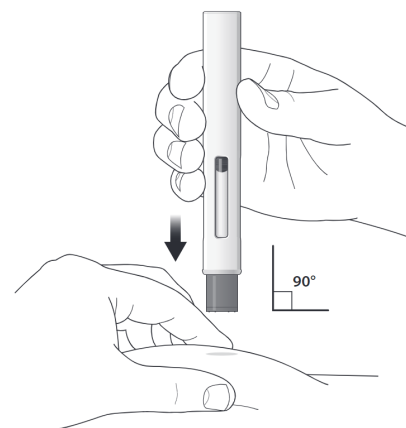
- Pidä esitäytettyä Oczyesa-kynää toisessa kädessä osoitettuna ylöspäin. Vedä toisella kädellä suojakorkki suoraan pois. Korkin poistaminen saattaa edellyttää hieman voimaa. Älä heiluta tai väännä korkkia.
- **Älä aseta korkkia takaisin.** Heitä suojakorkki pois heti.
- Saatat nähdä nestepisaran neulan päässä. Tämä on normaalia.
- **Älä** koske neulasuojukseen tai paina sitä. Se voi aktivoida esitäytetyn kynän.



Oczyesa-valmisteen pistäminen

Vaihe 7. Valmistaudu aloittamaan pistäminen

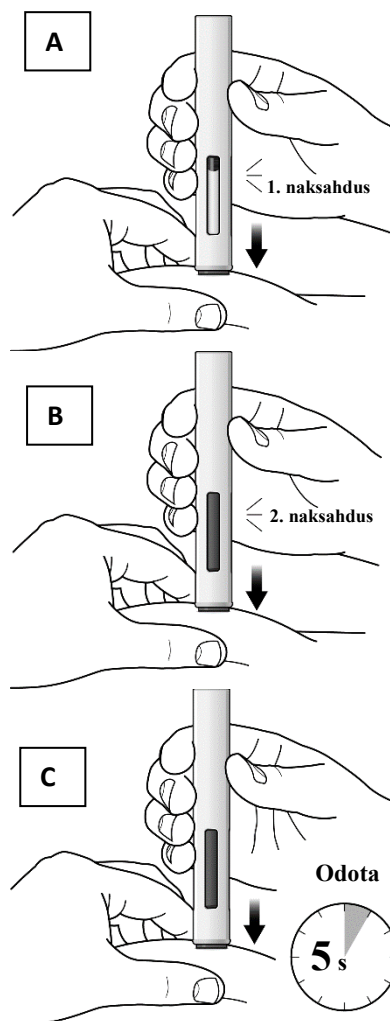
- Purista pistoskohdan iho peukalosi ja sormiesi väliin. **Pidä puristusote pistoksen päättymiseen asti.**
- Pitele esitäytettyä kynää toisella kädellä niin, että näet tarkastusikkunan.
- Aseta esitäytetty kynä suoraan (90°:n kulmassa) tasaisesti puristettua ihoa vasten.



Vaihe 8. Anna pistos

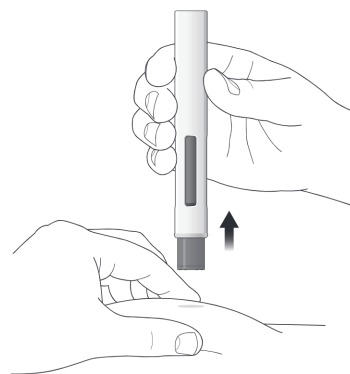
Pistä Oczyesa kuvien A, B ja C mukaisesti.

- Paina esitäytetty kynä kokonaan alas ja pidä sitä ihoa vasten. Tämä saa neulasuojuksen liukumaan ylös esitäytetyn kynän sisään.
- Kuulemasi **ensimmäinen naksahdus** kertoo, että pistos on alkanut.
- Mäntä liikkuu alaspäin tarkastusikkunassa.
- Jatka esitäytetyn kynän **pitelemistä** alaspäin.
- Kun kuulet **toisen naksahduksen**, jatka esitäytetyn kynän pitämistä painettuna vielä **5 sekuntia**.
- Tarkista, että mäntä näkyy kokonaan tarkastusikkunassa.



Vaihe 9. Poista esitäytetty Oczyesa-kynä

- Ota esitäytetty kynä pois iholta. Pistos on nyt tehty ja puristetun ihon voi vapauttaa.
- Neula pysyy neulasuojuksen sisällä piilossa, jotta ei aiheudu neulanpistovammoja.
- Pistoskohdassa saattaa olla pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia. Käytä alueeseen pumpulituppoa tai harsolappua ja pane laastari tarvittaessa.
- **Älä** hankaa pistoskohtaa.

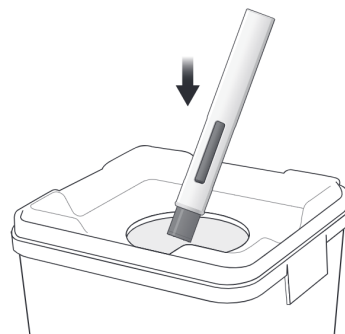


Heitä esitäytetty Oczyesa-kynä pois

Vaihe 10. Heitä esitäytetty Oczyesa-kynä pois

Heitä käytetty esitäytetty Oczyesa-kynä pois pistonkestävään astiaan heti käytön jälkeen.

Älä heitä esitäytettyjä Oczyesa-kyniä kotitalousjätteeseen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT VASTAAVUUDESTA JA
POIKKEUKSESTA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Vastaavuus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että Oczyesa vastaa komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklassa tarkoitettua myyntiluvan saanutta harvinaislääkettä. Asiasta tarkemmin Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).

- **Poikkeus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan sovelletaan saman asetuksen 8 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua poikkeusta. Asiasta tarkemmin Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR):

Mycapssa-lääkkeen myyntiluvan haltija ei pysty toimittamaan riittäviä määriä lääkevalmistetta