

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oczyesa 20 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži oktreotidklorid u količini koja odgovara 20 mg oktreotida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Oczyesa sadrži 63 mg alkohola (etanola) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 63 mg/1 ml (6,5 % w/w), i 408 mg fosfatidilkolina iz soje.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Žućkasta do žuta bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Oczyesa indiciran je za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s akromegalijom koji su odgovorili na liječenje analogima somatostatina i podnosili takvo liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 20 mg oktreotida koja se primjenjuje kao jedna supkutana injekcija svaka 4 tjedna.

Kada bolesnici prelaze s oktreotida ili lanreotida, treba ih upozoriti da prvu dozu lijeka Oczyesa primijene na kraju dnevnog ili mjesečnog intervala doziranja prethodnog lijeka.

U iznimnim okolnostima (npr. propuštena doza, nepridržavanje terapije itd.) Oczyesa se može primijeniti do tjedan dana prije ili poslije termina kada se prema rasporedu daje 4-tjedna doza.

Praćenje razina inzulinu sličnog faktora rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) i procjenu simptoma treba provoditi periodički prema odluci kliničkog liječnika. Ako se razine IGF-1 ne mogu održavati liječenjem mjesečnom dozom od 20 mg ili bolesnik ne podnosi liječenje lijekom Oczyesa, potrebno je razmotriti trajni prestanak primjene lijeka Oczyesa i prebacivanje bolesnika na drugi analog somatostatina.

Propuštena doza

Ako se propusti doza lijeka Oczyesa, sljedeću dozu treba primijeniti što prije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starije dobi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom jetre poluvijek lijeka može biti produljen. U tih se bolesnika preporučuje pratiti funkciju jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Lijek Oczyesa može se primjenjivati u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je pratiti klinički odgovor i podnošljivost (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost oktreotida u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutano.

Prije početka primjene lijeka Oczyesa bolesnike je potrebno uvježbati u pravilnoj tehnici injiciranja. Potpune upute za primjenu popraćene ilustracijama nalaze se u uputama za upotrebu na kraju upute o lijeku.

Lijek Oczyesa treba injicirati supkutano u abdomen, bedro ili stražnjicu.

Bolesnike treba upozoriti da izmjenjuju mjesta primjene injekcije unutar jednog područja ili između različitih područja pogodnih za primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povećanje tumora

Budući da se tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta (engl. *growth hormone*, GH) mogu katkad povećati i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. ispadi vidnog polja), važno je pomno nadzirati sve bolesnike. Ako se dokaže povećanje tumora, bolesniku se mogu preporučiti drugi postupci liječenja.

Žene u reproduktivnoj dobi

U bolesnica s akromegalijom terapijska korist sniženja razine hormona rasta i normalizacije koncentracije IGF-1 može potencijalno povratiti plodnost. Bolesnice reproduktivne dobi treba upozoriti da tijekom liječenja oktreotidom, ako je potrebno, koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Funkcija štitnjače

U bolesnika koji se dugotrajno liječe oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju štitnjače.

Funkcija jetre

Tijekom terapije oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju jetre.

Kardiovaskularni događaji

Zabilježeni su česti slučajevi bradikardije (vidjeti dio 4.8). Može biti potrebno prilagoditi doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekova koji kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.5).

Događaji povezani sa žučnim mjehurom

Tijekom liječenja oktreotidom zabilježena je kolelitijaza koja može biti povezana solecistitisom i dilatacijom žučovoda (vidjeti dio 4.8). Osim toga, u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su primali injekcije oktreotida zabilježeni su slučajevi kolangitisa kao komplikacije kolelitijaze.

Preporučuje se ultrazvučni pregled žučnog mjehura prije početka liječenja oktreotidom, a zatim u intervalima od otprilike svakih 6 do 12 mjeseci tijekom liječenja.

Metabolizam glukoze

Zbog inhibicijskog djelovanja na hormon rasta, glukagon i inzulin, oktreotid može utjecati na regulaciju glukoze. Može biti poremećena postprandijalna tolerancija glukoze. Prema onome što je zabilježeno u bolesnika liječenih supkutanim oktreotidom, u nekim slučajevima može nastati stanje trajne hiperglikemije kao posljedica dugotrajne primjene (vidjeti dio 4.8). Zabilježena je i hipoglikemija (vidjeti dio 4.8).

Primjena oktreotida može smanjiti potrebu za inzulinom u bolesnika koji primaju terapiju za šećernu bolest tipa I. U osoba koje ne boluju od šećerne bolesti, kao i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa II s djelomično očuvanim rezervama inzulina, primjena oktreotida može rezultirati postprandijalnim porastom glikemije. Stoga se preporučuje pratiti toleranciju glukoze i antidijabetičko liječenje (vidjeti dio 4.8).

Prehrana

U nekih bolesnika oktreotid može promijeniti apsorpciju masti iz hrane.

U nekih bolesnika koji su primali terapiju oktreotidom opažena je snižena razina vitamina B12 i poremećen nalaz Schillingova testa. Tijekom terapije lijekom Oczyesa preporučuje se pratiti razine vitamina B12 u bolesnika koji su već prije imali manjak vitamina B12.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kardiovaskularni lijekovi

Kad se primjenjuju istodobno s lijekom Oczyesa, može biti potrebno prilagoditi doze lijekova s bradikardnim učincima, kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekovi koji kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i antidijabetici

Kod istodobne primjene s oktreotidom, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina i antidijabetika (vidjeti dio 4.4).

Bromokriptin

Istodobna primjena oktreotida i bromokriptina povećava bioraspoloživost bromokriptina.

Ciklosporin i cimetidin

Ustanovljeno je da injekcije oktreotida smanjuju crijevnu apsorpciju ciklosporina i odgađaju apsorpciju cimetidina.

Nadomjesna terapija hormonima štitnjače

Oktreotid može utjecati na funkciju štitnjače (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Stoga se preporučuje redovita kontrola funkcije štitnjače i kliničko praćenje tijekom istodobnog liječenja nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, jer ono može dovesti do neravnoteže štitnjače.

Učinak drugih lijekova na metabolizam

Ograničeni objavljeni podaci ukazuju na to da analozi somatostatina mogu smanjiti metabolički klirens spojeva za koje je poznato da se metaboliziraju putem enzima citokroma P450, što može biti uzrokovano supresijom hormona rasta. S obzirom na to da se takav mogući učinak oktreotida ne može isključiti, potreban je oprez kod primjene drugih lijekova koje uglavnom metabolizira enzim CYP3A4 i koji imaju nizak terapijski indeks (npr. kinidin, terfenadin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Bolesnice reproduktivne dobi treba upozoriti da tijekom liječenja oktreotidom, ako je potrebno, koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Podaci o primjeni oktreotida u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća), a u približno jednoj trećini slučajeva ishodi trudnoće nisu poznati. Većina izvješća dobivena je u razdoblju nakon stavljanja oktreotida u promet, a više od 50 % izloženih trudnoća zabilježeno je u bolesnica s akromegalijom. Većina žena bila je izložena oktreotidu tijekom prvog tromjesečja trudnoće, i to dozama od 100 do 1200 mikrograma na dan supkutano primijenjenog kratkodjelujućeg oktreotida ili dozama od 10 do 40 mg na mjesec intramuskularno primijenjenog dugodjelujućeg oktreotida. Kongenitalne anomalije zabilježene su u približno 4 % trudnoća s poznatim ishodom. U tim se slučajevima ne sumnja na uzročnu povezanost s oktreotidom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Oczyesa tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oktreotid u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se oktreotid izlučuje u mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom Oczyesa.

Plodnost

Nije poznato ima li oktreotid učinak na plodnost u ljudi. U muških potomaka ženki koje su liječene tijekom trudnoće i laktacije ustanovljeno je kasno spuštanje testisa. Međutim, oktreotid nije narušio plodnost u mužjaka i ženki štakora u dozama do 1 mg/kg tjelesne težine na dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oktreotid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima ako osjete omaglicu, asteniju/umor ili glavobolju tijekom liječenja lijekom Oczyesa (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave zabilježene tijekom liječenja oktreotidom uključuju poremećaje probavnog sustava, poremećaje živčanog sustava, poremećaje jetre i žuči te poremećaje metabolizma i prehrane.

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima s drugim formulacijama oktreotida bile su dijareja, bol u abdomenu, mučnina, nadutost, glavobolja, kolelitijaza, hiperglikemija i konstipacija. Ostale često prijavljene nuspojave bile su omaglica, lokalizirana bol, žučni talog, poremećaj funkcije štitnjače (npr. snižen tireotropin [engl. *thyroid stimulating hormone*, TSH], snižen ukupni T4 i snižen slobodni T4), rijetke stolice, poremećaj tolerancije glukoze, povraćanje, astenija i hipoglikemija.

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja s oktreotidom i iz iskustva u pogledu sigurnosti u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene su sljedeće nuspojave koje su navedene u tablici 1.

Nuspojave (tablica 1) poredane su po učestalosti, s time da su one najčešće navedene prve, prema sljedećoj podjeli: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1 : Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Učestalost nije poznata
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			hemangiom jetre	
Poremećaji krvi i limfnog sustava				trombocitopenija ^a
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija ^a preosjetljivost ^a
Endokrini poremećaji		hipotireoza ^a poremećaj funkcije štitnjače (npr. snižen TSH, snižen ukupni T4 i snižen slobodni T4) ^a		
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija ^a	hipoglikemija ^a poremećena tolerancija glukoze ^a anoreksija ^a	dehidracija ^a	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Učestalost nije poznata
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica ^a		
Srčani poremećaji		bradikardija ^a	tahikardija ^a	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		dispneja ^a		
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^a konstipacija ^a flatulencija ^a mučnina ^a dijareja ^a	distenzija abdomena ^a dispepsija ^a povraćanje ^a steatoreja ^a stolica promijenjene boje ^a		
Poremećaji jetre i žuči	kolelitijaza ^a	kolecistitis hiperbilirubinemija ^a		akutni pankreatitis ^a akutni hepatitis ^a kolestatski hepatitis ^a kolestaza ^a žutica ^a
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija ^a pruritus osip ^a		urtikarija ^a
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije ^b	astenija		
Pretrage		povišene transaminaze ^a		povišene razine alkalne fosfataze ^a povišene razine gama glutamiltransferaze ^a

a Nuspojave i učestalosti utvrđene su na temelju podataka za druge lijekove koji sadrže oktreotid.

b Eritem, oticanje, masa, pruritus, induracija, bol, nodul, modrica, nelagoda, osip, hematoma, edem, parestezija, dermatitis, krvarenje, upala, ektravazacija i hipertrofija na mjestu primjene injekcije.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane sa žučnim mjehurom

Pokazalo se da oktreotid inhibira kontraktilnost žučnog mjehura i smanjuje izlučivanje žuči, što može dovesti do poremećaja žučnog mjehura i rezultirati komplikacijama. Ako dođe do stvaranja žučnih kamenaca, oni su obično asimptomatski. Simptomatske žučne kamence treba liječiti ili otapanjem pomoću žučnih kiselina ili kirurškim zahvatom.

U ispitivanju ACROINNOVA 1 (ispitivanje 1), kronični kolecistitis prijavio je 1 bolesnik (2,1 %).

U ispitivanju ACROINNOVA 2 (ispitivanje 2), kolelitijazu je prijavilo 6 bolesnika (4,4 %), a akutni kolecistitis i kolecistitis po 1 bolesnik (0,7 %).

Poremećaji probavnog sustava

U rijetkim slučajevima gastrointestinalne nuspojave mogu biti slične akutnoj opstrukciji tankog crijeva s progresivnom distenzijom abdomena, jakom epigastričnom boli, osjetljivošću abdomena i defansom

trbušne stijenke. Poznato je da se tijekom kontinuiranog liječenja oktreotidom učestalost gastrointestinalnih nuspojava s vremenom smanjuje.

Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su preosjetljivost i alergijske reakcije s oktreotidom. Kada se pojave, one uglavnom zahvaćaju kožu, rijetko usta i dišne puteve. Zabilježeni su izolirani slučajevi anafilaktičkog šoka.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su većinom prolazne, blage ili umjerene. Nijedna od tih reakcija nije bila teška. Najčešće reakcije na mjestu primjene injekcije bile su eritem na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu injekcije, pruritus na mjestu primjene injekcije, induracija na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, nodul na mjestu primjene injekcije i masa na mjestu primjene injekcije.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Iako se izlučivanje masti stolicom može povećati, do danas nema dokaza da dugotrajno liječenje oktreotidom dovodi do nedostatka hranjivih tvari zbog malapsorpcije.

Srčani poremećaji

Bradikardija je česta nuspojava analoga somatostatina. Uz primjenu oktreotida opažene su promjene EKG-a kao što je produljenje QT intervala, skretanje osi, rana repolarizacija, nizak napon, prijelaz R/S, rani razvoj R valova i nespecifične promjene valova ST-T. Povezanost ovih događaja s oktreotidom nije utvrđena, jer mnogi od tih bolesnika imaju bolesti srca u podlozi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljen je ograničen broj slučajnih predoziranja injekcijama oktreotida u odraslih i djece. U odraslih doze su bile u rasponu od 2400 – 6000 mikrograma na dan primijenjene kao kontinuirana infuzija (100 – 250 mikrograma/h) ili supkutano (1000 mikrograma tri puta na dan). Prijavljeni štetni događaji bili su aritmija, hipotenzija, arrest srca, hipoksija mozga, pankreatitis, steatozni hepatitis, dijareja, slabost, letargija, gubitak tjelesne težine, hepatomegalija i laktacidoza.

U bolesnika s karcinomom koji su oktreotid primali supkutano u dozama od 3000 do 30 000 mikrograma na dan u podijeljenim dozama nisu zabilježeni neočekivani štetni događaji.

Pedijatrijska populacija

U djece su primijenjene doze u rasponu od 50 do 3000 mikrograma na dan kao kontinuirana infuzija (2,1 – 500 mikrograma/h) ili supkutano (50 – 100 mikrograma). Jedini zabilježeni štetni događaj bila je blaga hiperglikemija.

Predoziranje se liječi simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hipofizni i hipotalamički hormoni i analozi, somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB02

Mehanizam djelovanja

Oktreotid je sintetički oktapeptidni derivat prirodno prisutnog somatostatina sličnih farmakoloških učinaka, ali znatno duljeg djelovanja. On inhibira patološki povišeno lučenje hormona rasta (GH), kao i peptida i serotonina koji se stvaraju u gastro-entero-pankreatičnom endokrinom sustavu.

U životinja je oktreotid potentniji inhibitor oslobađanja hormona rasta, glukagona i inzulina nego somatostatin, s većom selektivnošću za supresiju hormona rasta i glukagona.

U zdravih ispitanika pokazalo se da oktreotid inhibira:

- oslobađanje hormona rasta stimulirano argininom i hipoglikemijom izazvanom tjelesnom aktivnošću i inzulinom
- postprandijalno oslobađanje inzulina, glukagona, gastrina, drugih peptida GEP endokrinog sustava i oslobađanje inzulina i glukagona stimulirano argininom
- oslobađanje tireotropina (TSH) stimulirano hormonom koji oslobađa tireotropin (TRH).

Za razliku od somatostatina, oktreotid jače inhibira izlučivanje hormona rasta nego inzulina, a nakon njegove primjene nema ponovne (engl. *rebound*) hipersekrecije hormona (tj. hormona rasta u bolesnika s akromegalijom).

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s akromegalijom oktreotid značajno snižava i u mnogo slučajeva normalizira razine IGF-1 i hormona rasta.

Pokazalo se da su jednokratne doze oktreotida primijenjene supkutano zdravim dobrovoljcima inhibirale kontraktilnost žučnog mjehura i smanjile izlučivanje žuči. U kliničkim je ispitivanjima incidencija žučnih kamenaca ili stvaranja žučnog taloga bila izrazito povećana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oktreotid može uzrokovati klinički značajnu supresiju TSH-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene oktreotida ustanovljene su u dva ispitivanja faze 3 provedena u bolesnika s akromegalijom: u 24-tjednom, randomiziranom, dvostrukom slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju (ispitivanje 1) i 52-tjednom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ispitivanje 2). Bolesnici koji su završili sudjelovanje u ispitivanju 1 mogli su prijeći u ispitivanje 2. U vrijeme uključenja u oba ispitivanja bolesnici su bili na stabilnom liječenju injekcijama dugodjelujućeg oktreotida ili lanreotida u skladu sa standardnom skrbi.

Ispitivanje 1

U ispitivanje su bili uključeni biokemijski kontrolirani bolesnici kojima su na probiru razine IGF-1 bile niže ili jednake gornjoj granici normale (GGN; srednja vrijednost dvaju mjerenja, prilagođena za dob i spol). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 za primanje oktreotida ili placeba tijekom 24 tjedna. Na početku ispitivanja, srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 55 godina, 56 % bile su žene, a 96 % bolesnika bili su bijelci.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s odgovorom, tj. bolesnika s razinama IGF-1 nižim ili jednakim GGN-u na kraju randomiziranog, dvostrukog slijepog razdoblja (srednja vrijednost mjerenja u

22. i 24. tjednu). Bolesnici u kojih je liječenje obustavljeno ili su bili prebačeni na lijek za hitno ublažavanje simptoma, smatrali su se u analizi bolesnicima bez terapijskog odgovora.

Ispitivanje 1 ispunilo je primarnu mjeru ishoda, tj. statističku superiornost oktreotida u odnosu na placebo (tablica 2). Ispunjene su i ključne sekundarne mjere ishoda, uključujući udio bolesnika u kojih je i IGF-1 bio niži ili jednak GGN-u i hormon rasta niži od 2,5 µg/l.

Tablica 1: Primarna i ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost

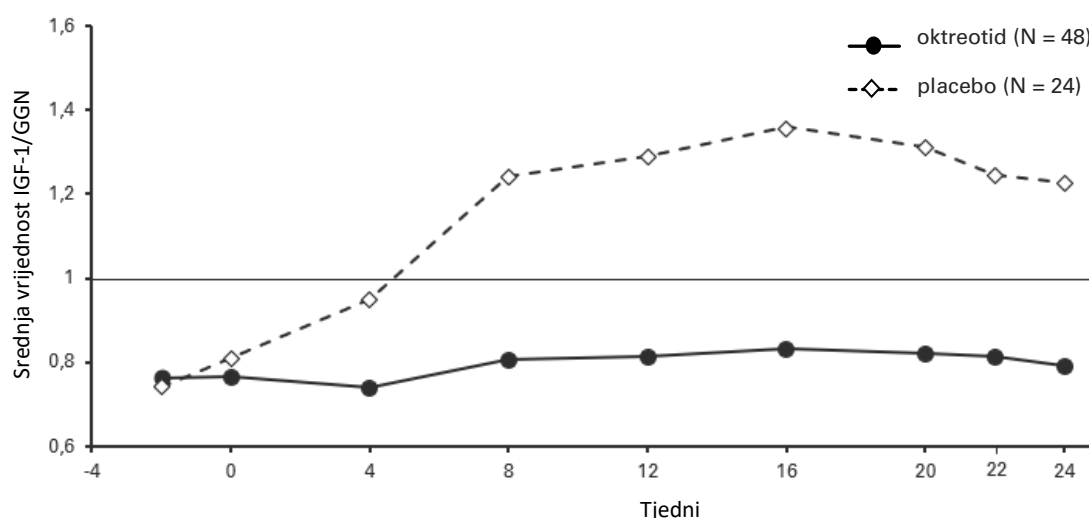
	Ispitanici s odgovorom na oktreotid (N = 48)	Ispitanici s odgovorom na placebo (N = 24)	Razlika u stopi odgovora oktreotid – placebo (95 % CI) ^a	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda za djelotvornost Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću IGF-1 $\leq 1 \times$ GGN u 22./24. tjednu	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 – 57,9)	0,0018
Prva ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću IGF-1 $\leq 1 \times$ GGN u 22./24. tjednu, uključujući bolesnike sa smanjenom dozom ^b	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 – 57,9)	0,0018
Druga ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću IGF-1 $\leq 1 \times$ GGN u 22./24. tjednu i srednjom vrijednošću GH-a $< 2,5$ µg/l u 24. tjednu	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8 – 55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszelova procjena razlike zajedničkog rizika s obzirom na prethodno liječenje (dugodjelujući oktreotid ili lanreotid) uz 95 %-tne intervale pouzdanosti (CI) i „upper-tail“ p-vrijednosti.

b Nijednom bolesniku u ispitivanju nije bilo potrebno smanjivati dozu.

Srednje vrijednosti razina IGF-1 bile su stabilno ispod GGN-a u bolesnika koji su primali oktreotid, a povećale su se iznad GGN-a u skupini koja je primala placebo (slika 1).

Slika 1: Srednja vrijednost IGF-1/1 × GGN tijekom vremena



U ANCOVA analizi promjene od početne vrijednosti do srednje vrijednosti u 22./24. tjednu u IGF-1/1 × GGN, srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početak iznosila je 0,04 u skupini liječenoj oktreotidom i 0,52 u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost razlike između liječenih skupina (placebo) iznosila je -0,48 (95 % CI: -0,75; -0,22). P-vrijednost iznosila je 0,0003.

Medijan vremena do gubitka odgovora za IGF-1 nije bio dosegnut u bolesnika koji su liječeni oktreotidom, a u bolesnika koji su primali placebo iznosio je 8,4 tjedna.

Udjeli bolesnika s razinama hormona rasta < 1,0 µg/l u 24. tjednu procijenjeni su kao sekundarna mjera ishoda u ispitivanju 1. Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću hormona rasta < 1,0 µg/l u 24. tjednu bio je 59,9 % u skupini liječenoj oktreotidom i 37,5 % u skupini koja je primala placebo. Razlika između skupina (-placebo) iznosila je 21,3 % (95 % CI: -2,6 %; 45,1 %). P-vrijednost iznosila je 0,0404.

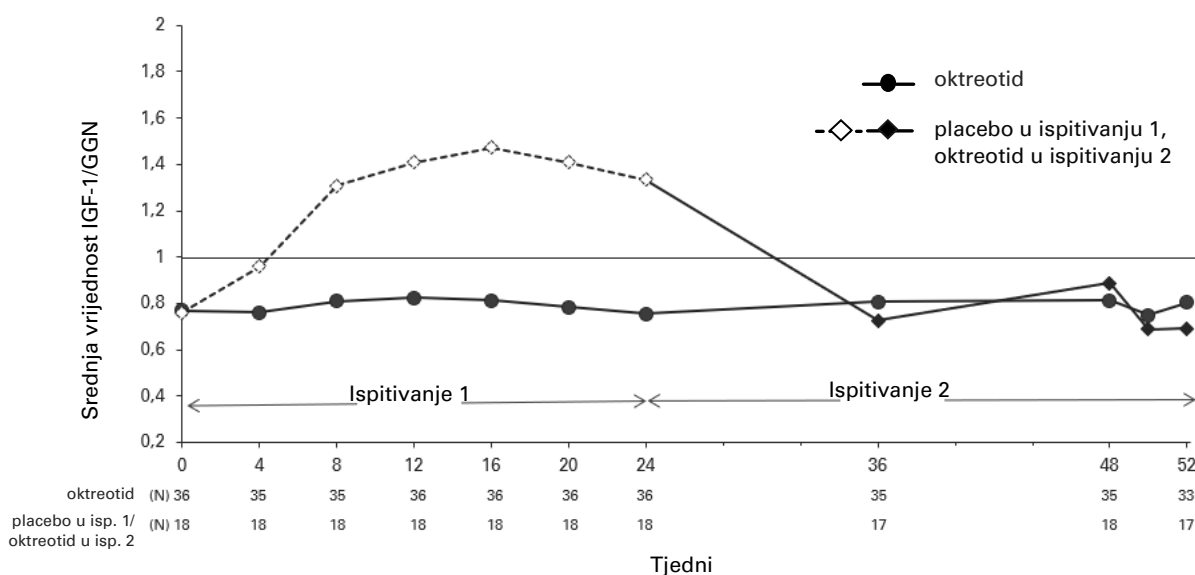
Ispitivanje 1 uključivalo je nekoliko samoprocjena bolesnika, uključujući upitnik o kvaliteti života s akromegalijom (engl. *Acromegaly Quality of Life Questionnaire*, AcroQoL) i upitnik o zadovoljstvu liječenjem lijekom (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM). Ukupni rezultat na upitniku AcroQoL i rezultat prikladnosti na TSQM-u povećao se u odnosu na početni (tj. tijekom liječenja dugodjelujućim oktreotidom ili lanreotidom) do 24. tjedna u obje skupine liječenja, s time da je povećanje bilo veće u skupini liječenoj oktreotidom nego u onoj koja je primala placebo; razlike između oktreotida i placeba nisu bile značajne.

Ispitivanje 2

Dugoročna sigurnost i djelotvornost oktreotida procijenjene su u 135 bolesnika s akromegalijom uključenih u ispitivanje 2. Pedeset i četiri (54) bolesnika prešlo je iz ispitivanja 1 (36 randomiziranih na oktreotid i 18 na placebo), a 81 bolesnik (biokemijski kontrolirani i nekontrolirani bolesnici) izravno je uključen u ispitivanje 2.

U bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 1 u kojem su primali oktreotid, srednje vrijednosti IGF-1 ostale su stabilne i ispod 1 × GGN tijekom 52 tjedna liječenja oktreotidom. U bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 1 u kojem su primali placebo, vrijednosti IGF-1 vratile su se na normalu nakon prelaska na liječenje oktreotidom u ispitivanju 2 (slika 2).

Slika 2: Srednja vrijednost IGF-1/GGN tijekom dugotrajnog liječenja u bolesnika koji su prešli u ispitivanje 2



N = broj bolesnika s procjenjivim podacima na određenom pregledu

Populacijske analize podataka djelotvornosti u ispitivanju 1 i ispitivanju 2

Razvijen je populacijski farmakokinetički/farmakodinamički model koji opisuje utjecaj oktreetida na IGF-1. Strukturni model koji je upotrijebio izloženost oktreetidu temeljenu na modelu bio je indirektan model odgovora s učincima lijeka na konstantu brzine stvaranja nultog reda. Učinci oktreetida kao lijeka opisani su kao inhibicijska funkcija E_{max} .

Simulacije učinka oktreetida na IGF-1 na temelju modela pokazale su da je uz lijek Oczyesa u dozi od 20 mg primjenjivan svaka 4 tjedna odgovor IGF-1 bio sličan onome kod supkutano davanog kratkodjelujućeg oktreetida od 0,25 mg tri puta na dan. Nadalje, opaženi su usporedivi učinci intervala doziranja u rasponu od 3 do 5 tjedana na koncentracije IGF-1 tijekom vremena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost oktreetida u lijeku Oczyesa iznosila je 92 – 98 % bioraspoloživosti supkutano primjenjivanog kratkodjelujućeg oktreetida i 4 – 5 puta više od intramuskularno primjenjivanog dugodjelujućeg oktreetida, bez ikakvog početnog kašnjenja apsorpcije (lag-faza).

Maksimalna koncentracija oktreetida dosegnuta je približno 4 sata nakon primjene doze. Nakon toga, koncentracija oktreetida polako se smanjivala uz poluvijek od 9 do 12 dana.

Slična izloženost postignuta je kad se lijek Oczyesa primjenjivao supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili stražnjicu.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je trećom injekcijom lijeka Oczyesa davanog svaka 4 tjedna. Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, prosječna koncentracija oktreetida u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 3,1 ng/ml, slično kao i kod supkutane primjene kratkodjelujućeg oktreetida davanog u obliku injekcije u dozi od 0,25 mg 3 puta dnevno (3,2 ng/ml), ali s manjom dnevnom varijacijom.

Distribucija

Prema podacima dobivenim za supkutanu injekciju kratkodjelujućeg oktreotida, volumen distribucije iznosi 0,27 l/kg. Vezanje na bjelančevine plazme iznosi 65 %. Količina oktreotida vezanog na krvne stanice je zanemariva.

Eliminacija

Prema podacima dobivenim kod primjene supkutane injekcije kratkodjelujućeg oktreotida, većina peptida eliminira se putem stolice, dok se približno 32 % izlučuje nepromijenjeno mokraćom.

Ukupni tjelesni klirens iznosi 160 ml/min.

Oczyesa pokazuje eliminaciju oktreotida ograničenu brzinom apsorpcije, uz prividni terminalni poluvijek od 217 do 279 sati (od 9 do 12 dana).

Posebne populacije

Starije osobe

Kod primjene oktreotida nije se pokazao značajan učinak dobi (u rasponu od 18 do 83 godine) na farmakokinetiku oktreotida.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije utvrđen značajan učinak klirensa kreatinina (CLCR) na klirens oktreotida u analizi 191 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (CLCR $\geq$ 90 ml/min), 24 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CLCR 60 – 89 ml/min) i 1 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLCR 30 – 59 ml/min).

Oštećena funkcija bubrega nije utjecala na ukupnu izloženost (AUC) oktreotidu kod supkutane primjene kratkodjelujućeg oktreotida.

Oštećenje funkcije jetre

Kapacitet eliminacije može biti smanjen u bolesnika s cirozom jetre, ali ne u bolesnika s masnom jetrom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti oktreotidacetata u životinja nisu ukazala na poseban sigurnosni rizik za ljude.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka, učinaka na embrio/fetus ili drugih učinaka na reprodukciju uzrokovanih oktreotidom u dozama do 1 mg/kg na dan primjenjivanim roditeljima. U potomaka štakora uočena je određena retardacija fiziološkog rasta koja je bila prolazna i mogla se pripisati inhibiciji hormona rasta uzrokovanoj prekomjernom farmakodinamičkom aktivnošću (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena specifična ispitivanja u mladim štakora. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja opaženi su smanjeni rast i sazrijevanje u prvoj generaciji potomaka (F1) ženki koje su primale oktreotid tijekom cijele trudnoće i razdoblja laktacije. Kasno spuštanje testisa zabilježeno je kod muških F1 potomaka, ali plodnost zahvaćenih F1 muških mladunaca ostala je normalna. Navedena opažanja bila su prolazna i smatraju se posljedicom inhibicije hormona rasta.

Karcinogenost / kronična toksičnost

S oktreotidkloridom nisu provedena ispitivanja karcinogenosti. U štakora koji su svakodnevno supkutano primali oktreotidacetat u dozama do 1,25 mg/kg tjelesne težine, na mjestu supkutane

injekcije zabilježeni su fibrosarkomi, pretežno kod mužjaka, i to nakon 52, 104 i 113/116 tjedana. U štakora iz kontrolne skupine pojavili su se i lokalni tumori, međutim, razvoj tih tumora pripisuje se poremećaju fibroplazije izazvanom neprekidnim nadražajnim učincima na mjestima primjene injekcije i pojačanom kiselim nosačem laktatne kiseline / manitola. Ta nespecifična reakcija tkiva čini se specifična za štakore. Neoplastične lezije nisu bile opažene ni u miševa koji su svakodnevno primali supkutane injekcije oktreotida u dozama do 2 mg/kg tijekom 98 tjedana, ni u pasa svakodnevno liječenih supkutanim dozama oktreotida tijekom 52 tjedna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

gliceroldioleat
fosfatidilkolin iz soje
etanol bezvodni
propilenglikol (E1520)
edetatna kiselina
etanolamin

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od kisika i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena brizgalica od 1 ml koja se isporučuje kao jednodozna, sterilna štrcaljka (staklo, tip I) spremna za upotrebu, s čepom klipa (fluoropolimerom obložena bromobutilna guma), iglom koja nije vidljiva (22 G) i zaštitnom kapicom sa štitnikom igle (sintetička guma), umetnuta u autoinjektor.

Napunjena brizgalica pakirana je u nepropusno zatvorenoj vrećici od aluminijske folije. Pakiranje sadrži mali bijeli cilindar, uključen samo u svrhu čuvanja.

Pakiranje od 1 jednodozne napunjene brizgalice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu

Samo za jednokratnu upotrebu (nemojte ponovno upotrijebiti Oczyesa napunjenu brizgalicu).

Nemojte upotrijebiti ako Oczyesa napunjena brizgalica izgleda oštećeno.

Nemojte upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno (kutija ili vrećica) ili nije nepropusno zatvoreno.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako u njemu primijetite čestice ili je lijek zamućen.

Cjelovite upute za upotrebu nalaze se u uputi o lijeku.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1938/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU****1. NAZIV LIJEKA**

Oczyesa 20 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
oktreotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži oktreotidklorid u količini koja odgovara 20 mg oktreotida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: gliceroldioleat, fosfatidilkolin iz soje, bezvodni etanol, E1520, edetatna kiselina, etanolamin. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od kisika i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE- 224 84 Lund
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1938/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Oczyesa 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA I NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Oczyesa 20 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
oktreotid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

20 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Oczyesa 20 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici oktreotid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Oczyesa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Oczyesa
3. Kako primjenjivati lijek Oczyesa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Oczyesa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Oczyesa i za što se koristi

Lijek Oczyesa sadrži djelatnu tvar oktreotid. Oktreotid je sintetički oblik somatostatina, prirodne tvari u ljudskom tijelu koja kontrolira oslobađanje ljudskog hormona rasta. Oktreotid djeluje jednako kao somatostatin, ali njegovo djelovanje traje dulje pa ga ne treba uzimati tako često.

Oczyesa se koristi za terapiju održavanja u odraslih s akromegalijom, stanjem u kojem tijelo proizvodi previše hormona rasta. Primjenjuje se u bolesnika u kojih su se lijekovi kao što je somatostatin već pokazali korisnima.

Normalno, hormon rasta regulira rast tkiva, organa i kosti. U osoba s akromegalijom, povećana proizvodnja hormona rasta (obično iz nekarcinomskog tumora hipofize) dovodi do povećanja kostiju i određenih tkiva i simptoma kao što su glavobolja, prekomjerno znojenje, utrnulost u šakama i stopalima, umor i bol u zglobovima. Liječenje lijekom Oczyesa može pomoći u ublažavanju tih simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Oczyesa

Nemojte primjenjivati lijek Oczyesa

- ako ste alergični na oktreotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Oczyesa ili tijekom primjene ako imate:

- **problema sa srcem** jer ovaj lijek može utjecati na brzinu i pravilnost otkucaja srca
- **problema sa žučnim mjehurom**, jer produljena primjena lijeka Oczyesa može dovesti do stvaranja kamenaca
- **šećernu bolest**, jer lijek Oczyesa može utjecati na razinu šećera u krvi. Tijekom dugotrajne primjene mogu se pojaviti postojano povišene razine šećera u krvi. Zabilježene su i niske razine šećera u krvi. Stoga Vam liječnik može preporučiti praćenje razina šećera u krvi i liječenje šećerne bolesti.

Ako imate šećernu bolest tipa 1 i liječite se inzulinom, možda će biti potrebno sniziti doze dok se liječite lijekom Oczyesa.

- ili ste imali **nedostatak vitamina B12**. Budući da ovaj lijek može sniziti razine vitamina B12 u krvi, liječnik će Vam htjeti tijekom liječenja lijekom Oczyesa periodički provjeravati razine vitamina B12 u krvi.

Praćenje tijekom liječenja

Tumori hipofize koji proizvode prekomjerne količine hormona rasta i dovode do akromegalije ponekad se povećaju i uzrokuju ozbiljne komplikacije kao što su problemi s vidom. Tijekom liječenja lijekom Oczyesa, važno je pratiti dolazi li do rasta tumora. Ako se dokaže povećanje tumora, liječnik može propisati drugačije liječenje.

Ako se lijekom Oczyesa liječite dulje vrijeme, liječnik će Vam redovito provjeravati funkciju jetre, a također i funkciju štitnjače.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Oczyesa ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i koristi ovoga u lijeka u toj dobnoj skupini nisu poznate.

Drugi lijekovi i Oczyesa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Recite liječniku ako uzimate neki od lijekova u nastavku, jer se njihovo djelovanje ili nuspojave mogu promijeniti kad se uzimaju zajedno s lijekom Oczyesa. Ako uzimate te lijekove, liječnik će Vam možda morati prilagoditi doze sljedećih lijekova:

- lijekova koji se nazivaju beta-blokatori (npr. atenolol, metoprolol) i blokatori kalcijevih kanala (npr. amlodipin, verapamil) koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili bolesti srca
- lijekova za kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita
- inzulina ili drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti
- kinidina, lijeka za liječenje nepravilnog srčanog ritma
- terfenadina, lijeka za liječenje alergijskih stanja
- ciklosporina, lijeka za supresiju odbacivanja transplantata, liječenje teških kožnih bolesti, teške upale očiju i zglobova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, trebate izbjegavati primjenu lijeka Oczyesa.

Nije poznato izlučuje li se Oczyesa u majčino mlijeko. Nemojte dojit dok primjenjujete lijek Oczyesa.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju tijekom liječenja koristiti učinkovitu kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Oczyesa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Izbjegavajte upravljanje vozilima ili strojevima ako Vam je smanjena sposobnost reagiranja zbog nuspojava kao što su omaglica, astenija ili glavobolja.

Oczyesa sadrži alkohol

Ovaj lijek sadrži 63 mg alkohola (etanola) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 63 mg/1 ml (6,5 % w/w). Količina alkohola u 1 dozi ovoga lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 2 ml piva ili 1 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

3. Kako primjenjivati lijek Oczyesa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 20 mg svaka 4 tjedna. U iznimnim okolnostima (npr. propuštena doza, nepridržavanje terapije itd.) lijek Oczyesa može se primijeniti do tjedan dana prije ili poslije redovitog termina za primjenu 4-tjedne doze.

Ako prelazite s nekog drugog lijeka koji sadrži oktreotid ili lanreotid, prvu dozu lijeka Oczyesa treba primijeniti na kraju dnevnog ili mjesečnog intervala doziranja prethodnog lijeka.

Liječnik će redovito procjenjivati kako reagirate na liječenje s obzirom na vrijednosti inzulinu sličnog faktora rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) i kontrolu simptoma. Ako ne bude moguće održavati kontrolu ili lijek nećete podnositi, možda će Vas prebaciti na drugi analog somatostatina.

Oczyesa se daje kao jedna injekcija pod kožu (supkutano (s.c.)) trbuha, bedra ili stražnjice. Injekcija se ne smije primijeniti u neko drugo područje. Kada injekcije primate mjesečno, važno je da svaki put promijenite mjesto primjene. Možete primiti više injekcija u isto područje, ali svaku injekciju treba dati na drugo mjesto.

Treba Vas uvježbati u tome kako se pravilno ubrizgava Oczyesa. Prije nego što počnete primjenjivati lijek Oczyesa, pažljivo pročitajte „Upute za upotrebu“ za napunjenu brizgalicu.

Detaljne upute o tome kako se primjenjuje lijek Oczyesa nalaze se na kraju ove upute.

Ako primijenite više lijeka Oczyesa nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Oczyesa nego što je trebalo, morate se odmah javiti svom liječniku. Simptomi predoziranja su sljedeći: abnormalni ili nepravilni otkucaji srca, nizak krvni tlak, srčani zastoj (srce prestane kućati), smanjeni dovod kisika u mozak, jaka bol u gornjem dijelu trbuha, žutilo kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, proljev, slabost, umor, nedostatak energije, gubitak tjelesne težine, povećana jetra, nelagoda i visoka razina mliječne kiseline u krvi.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Oczyesa

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Primijenite sljedeću dozu čim se sjetite.

Ako prestanete primjenjivati lijek Oczyesa

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prestanete primjenjivati lijek Oczyesa, mogu Vam se vratiti simptomi akromegalije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako Vam se pojavi bilo što od sljedećeg:

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- žučni kamenci (kolelitijaza), koji dovode do iznenadne boli u leđima
- visoke razine glukoze u krvi (hiperglikemija)

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- smanjena aktivnost štitnjače (hipotireoza) uz umor, dobivanje na težini i promjene na koži i kosi
- promjene u funkciji štitnjače (poremećaj štitnjače) vidljive iz krvnih pretraga
- upala žučnog mjehura (kolecistitis); simptomi mogu uključivati bol u gornjem desnom dijelu trbuha, vrućicu, mučninu
- niske razine glukoze u krvi (hipoglikemija)
- stanje kada tijelo ima teškoća održati normalne razine glukoze (poremećena tolerancija glukoze)
- usporeni otkucaji srca (bradikardija)

Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- neagresivni tumor jetrenih krvnih žila
- dehidracija; simptomi mogu uključivati žeđ, smanjenu količinu izmokrene mokraće, tamnu boju mokraće, suhu crvenu kožu
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) koje uključuju osip na koži
- iznenadna, teška alergijska reakcija (anafilaksija) koja može uzrokovati otežano gutanje ili disanje, oticanje i trnce, moguće s naglim sniženjem krvnog tlaka i omaglicom ili gubitkom svijesti
- upala gušterače (pankreatitis); simptomi mogu uključivati iznenadnu bol u gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, proljev
- smanjeni dotok žuči iz jetre zbog zastoja (kolestaza)
- upala jetre (hepatitis, kolestatski hepatitis); simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, opće loše osjećanje, svrbež, mokraću svijetle boje
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- niski broj krvnih pločica, komponenata koje pomažu pri zgrušavanju krvi (trombocitopenija), što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju nuspojavu navedenu u nastavku. One su obično blage i u pravilu nestaju s nastavkom liječenja.

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu
- zatvor
- mučnina
- proljev
- nadutost (vjetrovi)
- glavobolja
- lokalizirane reakcije na mjestu primjene injekcije

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica
- slabost
- otežano disanje (dispneja)
- loša probava (dispepsija)
- nelagoda ili nadutost ili oticanje trbuha (distenzija abdomena)
- povraćanje
- prekomjerna količina masti u stolici (steatoreja)
- promijenjena boja stolice
- gubitak apetita (anoreksija)
- povećane razine bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), otpadnog produkta raspada crvenih krvnih stanica
- povećane razine jetrenih enzima (povišene transaminaze)

- gubitak kose (alopecija)
- svrbež (pruritus)
- osip
- bol u zglobovima (artralgiya)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- osip koji svrbi (urtikarija)
- povećane razine jetrenih enzima u krvi (alkalne fosfataze, gama-glutamyltransferaze)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Oczyesa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i naljepnici napunjene brizgalice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od kisika i svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili je lijek zamućen.

Lijek Oczyesa samo je za jednokratnu primjenu. Svaku upotrijebljenu brizgalicu treba baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Oczyesa sadrži

- Djelatna tvar je oktreotidklorid u količini koja odgovara 20 mg oktreotida. Volumen jedne napunjene brizgalice iznosi 1 ml i sadrži 20 mg oktreotida.
- Drugi sastojci su gliceroldioleat, fosfatidilkolin iz soje, bezvodni etanol (pogledajte također dio 2 „Oczyesa sadrži alkohol“), propilenglikol (E1520), edetatna kiselina, etanolamin.

Kako Oczyesa izgleda i sadržaj pakiranja

Oczyesa je otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem. Jedna napunjena brizgalice sadrži žućkastu do žutu bistru tekućinu.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu s čepom, iglom koja nije vidljiva sa zaštitnom kapicom i štitnikom igle, umetnutu u autoinjektor.

Napunjena brizgalice pakirana je u nepropusno zatvorenoj vrećici od aluminijske folije. Pakiranje sadrži mali bijeli cilindar, uključen samo u svrhu čuvanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE- 224 84 Lund

Švedska

medicalinfo@camurus.com

Proizvođač

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

SE-216 13 Limhamn

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

UPUTE ZA UPOTREBU**Oczyesa 20 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
oktreotid**

Jednokratna upotreba

Napunjena brizgalica

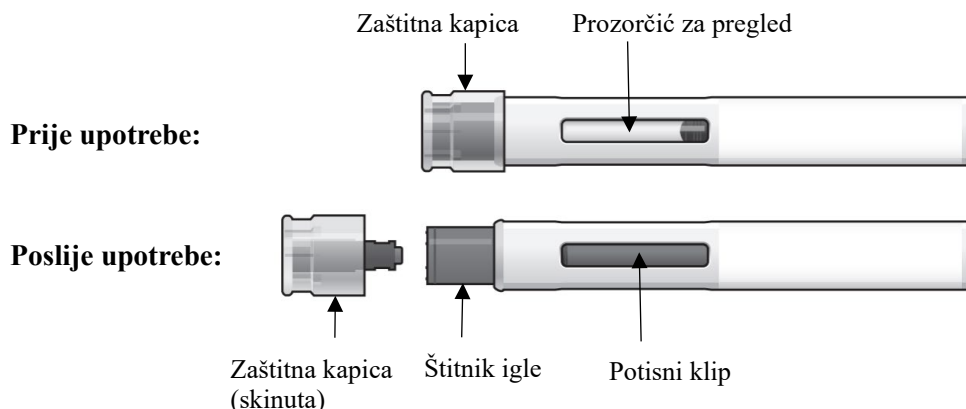
Supkutana primjena

Upute za upotrebu sadrže informacije o tome kako se primjenjuje lijek Oczyesa.

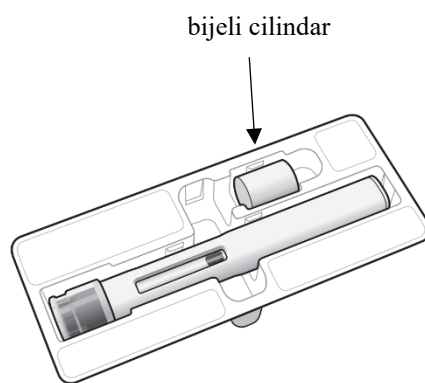
Prije nego što upotrijebite Oczyesa napunjenu brizgalicu, pročitajte ove upute za upotrebu **do kraja**. Sačuvajte upute za upotrebu jer ćete ih možda trebati ponovno pročitati.

Nemojte lijek ubrizgavati sebi ili nekome drugom sve dok Vam ne pokažu kako se upotrebljava Oczyesa napunjena brizgalica. Zdravstveni radnik pokazat će Vama ili Vašem njegovatelju kako se priprema i ubrizgava doza ovoga lijeka prije nego što Vi to pokušate učiniti prvi put. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku.

Dijelovi Oczyesa napunjene brizgalice prije i nakon upotrebe



Napomena: Pakiranje sadrži mali bijeli cilindar, uključen samo u svrhu čuvanja. **Nemojte ga vaditi!**



Važne informacije koje morate znati prije nego što primijenite ovaj lijek

- **Samo za jednokratnu primjenu** (nemojte ponovno upotrijebiti Oczyesa napunjenu brizgalicu).
- **Samo za potkožnu injekciju** (ubrizgajte izravno u sloj masnog tkiva ispod kože).
- **Nemojte** ubrizgavati intravaskularno (u krv), intradermalno (u sloj kože) ili intramuskularno (u mišić).
- **Nemojte** primijeniti ovaj lijek nakon isteka **roka valjanosti** navedenog na kutiji, omotu ili na naljepnici brizgalice.
- **Nemojte** upotrijebiti ako se napunjena brizgalica čini oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno (kutija ili omot) ili nije nepropusno zatvoreno.
- **Ne** skidajte zaštitnu kapicu dok niste spremni ubrizgati lijek.

Čuvanje Oczyesa napunjene brizgalice

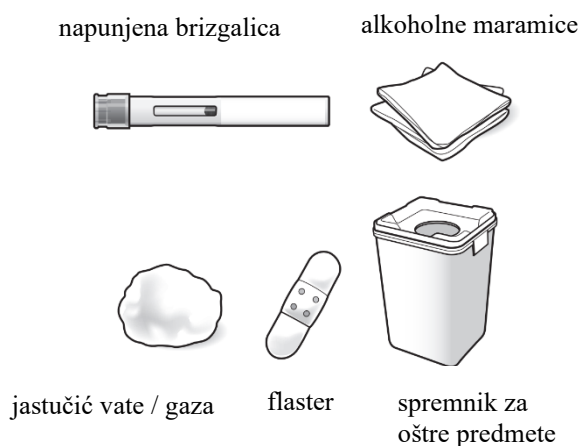
- Napunjenu brizgalicu čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od kisika i svjetlosti.
- Napunjenu brizgalicu **nemojte** odlagati u hladnjak.
- **Lijek Oczyesa čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

Priprema za ubrizgavanje lijeka Oczyesa

1. korak: Pripremite pribor

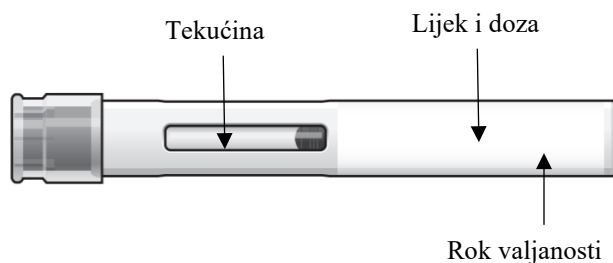
Sav pribor potreban za primjenu injekcije stavite na čistu ravnu površinu:

- Oczyesa napunjenu brizgalicu
- alkoholnu maramicu (nije uključena)
- jastučić vate ili gazu (nije uključeno)
- flaster (nije uključen)
- spremnik za oštre predmete (nije uključen) (pogledajte 10. korak)



2. korak: Pregledajte Oczyesa napunjenu brizgalicu

- Izvadite omot iz kartonske kutije. Otvorite omot i izvadite napunjenu brizgalicu.
- Provjerite na naljepnici imate li pravi lijek.
- Provjerite **rok valjanosti** naveden na kartonskoj kutiji, omotu ili napunjenoj brizgalici. Nemojte upotrijebiti Oczyesa napunjenu brizgalicu ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite je li **tekućina žućkasta do žuta i bistra**. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka. To je normalno.
- **Nemojte primijeniti ovaj lijek ako u njemu primijetite čestice ili je zamućen.**



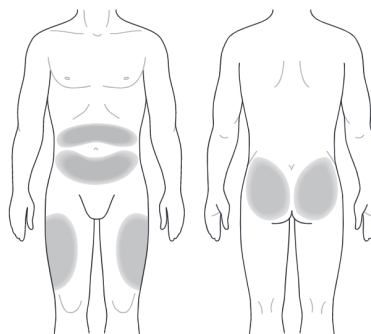
3. korak: Operite ruke

- Dobro operite ruke vodom i sapunom. Potpuno ih osušite.



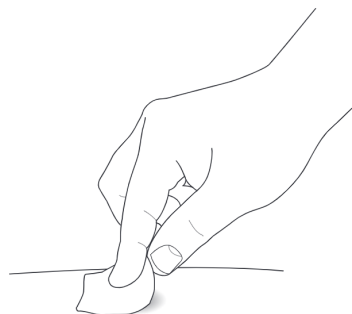
4. korak: Odaberite mjesto primjene injekcije

- Odaberite područje za primjenu injekcije (trbuh, bedro ili stražnjica).
Mjesto primjene injekcije odaberite u području na kojem ima dovoljno masnog (potkožnog) tkiva. Na svakom području može biti više mjesta za primjenu injekcije.
- Ako ne možete dosegnuti neka područja za primjenu injekcije, možda ćete trebati pomoć nekoga tko je podučan u tome kako dati injekciju.
- **Nemojte** ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, oštećena, ima modrice ili ožiljke.
- **Nemojte** ubrizgavati u mjesta nedavne primjene na odabranom području.
- **Nemojte** ubrizgavati na udaljenosti manjoj od 5 cm od pupka.



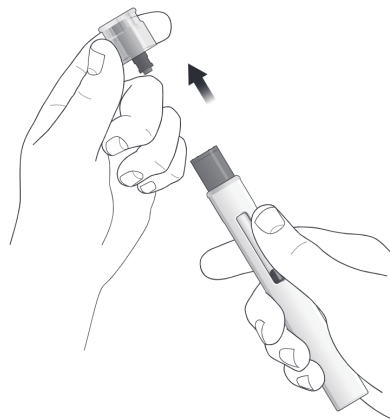
5. korak: Očistite mjesto primjene injekcije

- Očistite mjesto primjene injekcije alkoholnom maramicom.
- Pustite da se mjesto primjene injekcije osuši prije ubrizgavanja.
- **Nemojte** ponovno dodirivati očišćeno područje prije ubrizgavanja.



6. korak: Skinite i bacite zaštitnu kapicu

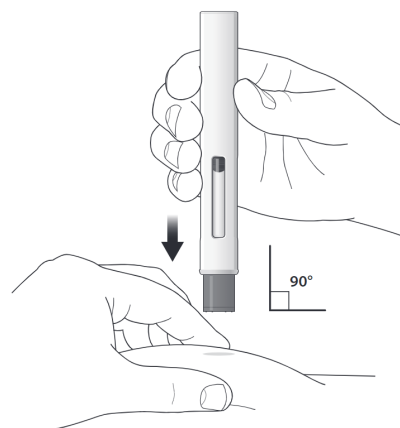
- Jednom rukom uhvatite Oczyesa napunjenu brizgalicu okrenutu prema gore. Drugom rukom povucite zaštitnu kapicu ravno prema gore. Možda će za to trebati malo snage. Nemojte okretati ili micati kapicu na jednu ili drugu stranu.
- **Nemojte vraćati kapicu.** Zaštitnu kapicu odmah bacite.
- Možda ćete na vrhu igle vidjeti kap tekućine. To je normalno.
- Nemojte dodirivati ili pritiskati štitnik igle. To bi moglo aktivirati napunjenu brizgalicu.



Ubrizgavanje lijeka Oczyesa

7. korak: Pripremite se za početak primjene injekcije

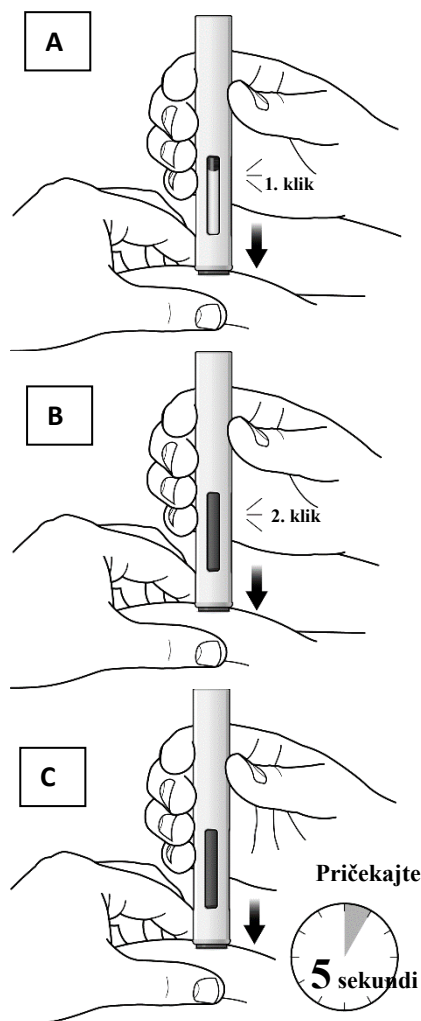
- Palcem i prstima uhvatite kožu u nabor na mjestu primjene injekcije i držite je tako. **Držite nabor kože sve dok ne završi ubrizgavanje.**
- Drugom rukom uhvatite napunjenu brizgalicu i to tako da možete vidjeti prozorčić za pregled.
- Stavite napunjenu brizgalicu ravno (pod kutom od 90 °) na nabor kože.



8. korak: Primijenite injekciju

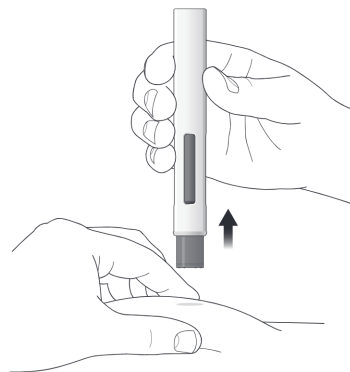
Ubrizgajte lijek Oczyesa prema koracima na slikama A, B i C.

- Pritisnite napunjenu brizgalicu sve do kraja i držite je tako pritisnuta na koži. Time će štitnik igle skliznuti u napunjenu brizgalicu.
- Začut ćete **prvi klik** koji označava da je ubrizgavanje započelo.
- U prozorčiću za pregled potisni klip će se pomicati prema dolje.
- Nastavite **držati** brizgalicu na koži.
- Kada začujete **drugi klik**, nastavite držati brizgalicu na koži još **5 sekundi**.
- Provjerite vidite li cijeli potisni klip u prozorčiću za pregled.



9. korak: Uklonite upotrijebljenu Oczyesa brizgalicu

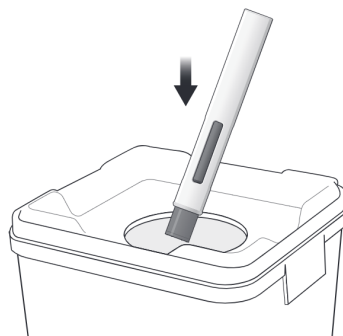
- Podignite upotrijebljenu brizgalicu s kože. Ubrizgavanje je završeno i sada možete otpustiti kožu koju ste držali između prstiju.
- Igla ostaje skrivena pod štitnikom kako bi se spriječila ozljeda od uboda iglom.
- Možda ćete na mjestu ubrizgavanja vidjeti malo krvi ili tekućine. To je normalno. Na područje primjene stavite jastučić vate ili gazu, a ako je potrebno stavite flaster.
- **Nemojte** trljati mjesto primjene injekcije.



Zbrinite Oczyesa upotrijebljenu brizgalicu

10. korak: Zbrinite Oczyesa upotrijebljenu brizgalicu

Bacite (odložite) upotrijebljenu brizgalicu lijeka Oczyesa u spremnik za oštre predmete odmah nakon upotrebe. **Ne** bacajte (ne zbrinjavajte) Oczyesa upotrijebljene brizgalice u kućni otpad. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.



PRILOG IV.

ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O SLIČNOSTI I ODSUPANJU

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Sličnost**

Mišljenje je CHMP-a da je Oczyesa sličan odobrenom lijeku za rijetke i teške bolesti („orphan“ lijek) sukladno čl. 3 Uredbe Komisije (EZ) br. 847/2000, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.

- **Odstupanje**

Mišljenje je CHMP-a da se prema čl. 8 Uredbe (EZ) br. 141/2000 primjenjuje sljedeće odstupanje navedeno u čl. 8.3 iste Uredbe, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka:

nositelj odobrenja za Mycapssa ne može isporučiti dovoljne količine lijeka.