

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oczyesa 20 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat octreotidehydrochloride, overeenkomend met 20 mg octreotide.

Hulpstoffen met bekend effect

Oczyesa bevat 63 mg alcohol (ethanol) per dosiseenheid, overeenkomend met 63 mg/1 ml (6,5% w/w), en 408 mg sojaboonfosfatidylcholine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte.
Geelachtige tot gele, heldere vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oczyesa is geïndiceerd voor gebruik als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met acromegalie die reageerden op een behandeling met somatostatineanalogen en deze goed verdroegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg octreotide om de 4 weken toegediend met een enkele subcutane injectie.

Patiënten die overschakelen van octreotide of lanreotide, moeten de instructie krijgen dat ze hun eerste dosis Oczyesa moeten gebruiken aan het einde van het dagelijkse of maandelijkse doseringsinterval van de vorige behandeling.

In uitzonderlijke omstandigheden (bijvoorbeeld bij een vergeten dosis, therapie-ontrouw) kan Oczyesa maximaal 1 week vóór of 1 week na de geplande 4-wekelijkse dosis worden toegediend.

Controle van de concentratie insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1) en beoordeling van de symptomen moeten regelmatig plaatsvinden, naar het oordeel van de arts. Als de IGF-1-waarden niet gehandhaafd blijven na een behandeling met een dosis van 20 mg per maand of als de patiënt de behandeling met Oczyesa niet kan verdragen, moet overwogen worden de behandeling met Oczyesa stop te zetten en de patiënt te laten overstappen op een ander somatostatineanalogon.

Vergeten dosis

Als een dosis is vergeten, moet de volgende dosis Oczyesa zo snel mogelijk worden toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor oudere patiënten.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met levercirrose kan de halfwaardetijd van het geneesmiddel verlengd zijn. Bij deze patiënten wordt aanbevolen de leverfunctie te monitoren (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Oczyesa kan gebruikt worden bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. De klinische respons en de verdraagbaarheid moeten gemonitord worden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van octreotide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Voordat Ocyesa wordt ingesteld, moeten patiënten een training in de juiste injectietechniek krijgen. Voor volledige toedieningsinstructies met illustraties, zie de gebruiksaanwijzing aan het einde van de bijsluiter.

Ocyesa moet subcutaan worden geïnjecteerd in de buik, het bovenbeen of de bil.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze de injectieplaats moeten afwisselen binnen of tussen injectiegebieden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tumoruitbreiding

Aangezien groeihormoonproducerende (GH-producerende) hypofysetumoren soms groter kunnen worden, waarbij ernstige complicaties kunnen optreden (bijvoorbeeld gezichtsvelddefecten), is het essentieel dat alle patiënten zorgvuldig worden gemonitord. Als tumoruitbreiding wordt aangetoond, zijn alternatieve behandelingen aan te raden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De therapeutische voordelen van een verlaging van GH-spiegels en normalisatie van de concentratie IGF-1 bij vrouwelijke acromegaliepatiënten zouden mogelijk de vruchtbaarheid kunnen herstellen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten indien nodig het advies krijgen om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met octreotide (zie rubriek 4.6).

Schildklierfunctie

De schildklierfunctie moet gemonitord worden bij patiënten die langdurig worden behandeld met octreotide.

Leverfunctie

De leverfunctie moet gemonitord worden tijdens de behandeling met octreotide.

Cardiovasculair gerelateerde voorvallen

Er zijn vaak gevallen van bradycardie gemeld (zie rubriek 4.8). Een dosisaanpassing van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vocht- en elektrolytenhuishouding te reguleren, kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Galblaasgerelateerde voorvallen

Cholelithiasis is gemeld tijdens behandeling met octreotide en kan gepaard gaan met cholecystitis en dilatatie van de galwegen (zie rubriek 4.8). Bovendien zijn gevallen van cholangitis gemeld als een complicatie van cholelithiasis bij patiënten die injecties met octreotide kregen in de postmarketingsetting.

Echo-onderzoek van de galblaas vóór de start van de behandeling en met tussenperiodes van ongeveer 6 tot 12 maanden tijdens de behandeling met octreotide wordt daarom aanbevolen.

Glucosemetabolisme

Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en insuline kan octreotide invloed hebben op de glucoseregulatie. De postprandiale glucosetolerantie kan minder zijn. Zoals gemeld voor patiënten die werden behandeld met subcutaan octreotide, kan in sommige gevallen een toestand van aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening (zie rubriek 4.8). Hypoglykemie is ook gemeld (zie rubriek 4.8).

De insulinebehoefte van patiënten die behandeld worden voor diabetes mellitus type I kan verminderd zijn door toediening van octreotide. Bij niet-diabetici en type II-diabetici met gedeeltelijk intacte insulinereserves kan toediening van octreotide leiden tot een toename in postprandiale glykemie. Daarom wordt aanbevolen om de glucosetolerantie en antidiabetische behandeling te monitoren (zie rubriek 4.8).

Voeding

Bij sommige patiënten kan octreotide de absorptie van voedingsvetten veranderen. Verlaagde vitamine B12-spiegels en abnormale Schilling-tests zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met octreotide. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een vitamine B12-tekort wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met Oczyesa de vitamine B12-spiegels te monitoren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cardiovasculaire geneesmiddelen

Een dosisaanpassing van geneesmiddelen die effecten van bradycardie hebben zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vocht- en elektrolytenhuishouding te reguleren, kan noodzakelijk zijn wanneer Oczyesa gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Insuline en antidiabetica

Dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica kunnen nodig zijn wanneer octreotide gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Bromocriptine

Gelijktijdige toediening van octreotide en bromocriptine verhoogt de biologische beschikbaarheid van bromocriptine.

Ciclosporine en cimetidine

Het is aangetoond dat injecties met octreotide de intestinale absorptie van ciclosporine verminderen en die van cimetidine vertragen.

Schildklierhormoonvervangende therapie

Octreotide kan invloed hebben op de schildklierfunctie (zie rubriek 4.4 en 4.5). Daarom worden een regelmatige controle van de schildklierfunctie en een klinische controle aanbevolen tijdens een gelijktijdige behandeling met een schildklierhormoonvervangende therapie, omdat dit kan leiden tot een onevenwichtige schildklierfunctie.

Effecten op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Beperkte gepubliceerde gegevens duiden erop dat somatostatineanalogen mogelijk de metabole klaring verlagen van verbindingen waarvan bekend is dat deze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen, wat mogelijk wordt veroorzaakt door de onderdrukking van GH. Omdat niet kan worden uitgesloten dat octreotide dit effect zou kunnen hebben, moeten andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en die een lage therapeutische index hebben (bijvoorbeeld kinidine, terfenadine), met voorzichtigheid worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten indien nodig het advies krijgen om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met octreotide (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen en in ongeveer één derde van de gevallen zijn de zwangerschapsuitkomsten niet bekend. De meerderheid van de meldingen werd ontvangen na postmarketinggebruik van octreotide en meer dan 50% van de blootgestelde zwangerschappen werd gemeld bij patiënten met acromegalie. De meeste vrouwen werden blootgesteld aan octreotide tijdens het eerste trimester van de zwangerschap in doses variërend van 100-1.200 microgram/dag kortwerkend subcutaan octreotide of 10-40 mg/maand langwerkend intramusculair octreotide. Aangeboren afwijkingen zijn gemeld in ongeveer 4% van de gevallen van zwangerschap waarvan de uitkomst bekend is. Voor deze gevallen wordt geen causaal verband met octreotide vermoed.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Ocyesa te vermijden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of octreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dieronderzoek heeft excretie van octreotide in de moedermelk aangetoond. Patiënten mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Ocyesa.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of octreotide een effect heeft op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij mannelijke nakomelingen van moederdieren die behandeld werden gedurende de dracht en de lactatie, werd late

indaling van de testes waargenomen. Octreotide verstoort de vruchtbaarheid echter niet bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij doses tot 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Octreotide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines als ze duizeligheid, asthenie/vermoeidheid of hoofdpijn ervaren tijdens de behandeling met Oczyesa (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling met octreotide omvatten maagdarmsstelselaandoeningen, zenuwstelselaandoeningen, lever- en galaandoeningen, en voedings- en stofwisselingsstoornissen.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken met andere formuleringen van octreotide waren diarree, buikpijn, nausea, flatulentie, hoofdpijn, cholelithiase, hyperglykemie en constipatie. Andere vaak gemelde bijwerkingen waren duizeligheid, gelokaliseerde pijn, bilair gruis, schildklierdisfunctie (bijvoorbeeld verlaagd thyroïdstimulerend hormoon [TSH], verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4), losse stoelgang, verminderde glucosetolerantie, braken, asthenie en hypoglykemie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, weergegeven in tabel 1, zijn verzameld uit klinische onderzoeken met octreotide en postmarketingervaring met de veiligheid van octreotide.

Bijwerkingen (tabel 1) zijn gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, met gebruikmaking van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Leverhemangioom	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Trombocytopenie ^a
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylaxie ^a Overgevoeligheid ^a
Endocriene aandoeningen		Hypothyroïdie ^a Thyroïdaandoening (bijvoorbeeld verlaagd TSH, verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4) ^a		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie ^a	Hypoglykemie ^a Glucosetolerantie aangetast ^a Anorexie ^a	Dehydratie ^a	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid ^a		
Hartaandoeningen		Bradycardie ^a	Tachycardie ^a	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu ^a		
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn ^a Constipatie ^a Flatulentie ^a Nausea ^a Diarree ^a	Abdominale distensie ^a Dyspepsie ^a Braken ^a Steatorrhoea ^a Verkleurde feces ^a		
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase ^a	Cholecystitis Hyperbilirubinemie ^a		Pancreatitis acuut ^a Hepatitis acuut ^a Cholestatische hepatitis ^a Cholestase ^a Geelzucht ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia ^a Pruritus Rash ^a		Urticaria ^a
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties ^b	Asthenie		
Onderzoeken		Transaminasen verhoogd ^a		Verhoogde alkalische fosfatasespiegels ^a Gammaglutamyltransferase verhoogd ^a

a De bijwerkingen en frequenties zijn bepaald op basis van gegevens van andere octreotideproducten.

b Erytheem, zwelling, gezwel, pruritus, verharding, pijn, nodule, kneuzing, ongemak, rash, hematoom, oedeem, paresthesie, dermatitis, hemorragie, ontsteking, extravasatie en hypertrofie op/van de injectieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galblaasgerelateerde bijwerkingen

Het is aangetoond dat octreotide een remmend effect heeft op de contractiliteit van de galblaas en de uitscheiding van gal, wat kan leiden tot galblaasafwijkingen en tot complicaties. Als galstenen voorkomen, zijn ze doorgaans asymptomatisch. Symptomatische galstenen moeten behandeld worden met een therapie, waarbij ze met galzuren worden opgelost, of met een operatie.

In ACROINNOVA 1 (onderzoek 1) is chronische cholecystitis gemeld door 1 patiënt (2,1%).

In ACROINNOVA 2 (onderzoek 2) is cholelithiase gemeld door 6 patiënten (4,4%), en zijn acute cholecystitis en cholecystitis gemeld door telkens 1 patiënt (0,7%).

Maagdarmstelselaandoeningen

In zeldzame gevallen kunnen gastro-intestinale bijwerkingen lijken op acute intestinale obstructie, met progressieve abdominale distensie, ernstige epigastrische pijn, buikgevoeligheid en *défense musculaire*. Het is bekend dat de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen met de tijd afneemt bij voortzetting van de behandeling met octreotide.

Overgevoeligheds- en anafylactische reacties

Overgevoeligheds- en allergische reacties zijn gemeld tijdens postmarketingervaring met octreotide. Wanneer deze voorkomen, treffen ze meestal de huid, in zeldzame gevallen de mond en de luchtwegen. Er zijn geïsoleerde gevallen van anafylactische shock gemeld.

Injectieplaatsreacties

De meeste injectieplaatsreacties waren tijdelijk, en licht of matig van aard. Geen enkele ervan was ernstig. De meest voorkomende injectieplaatsreacties waren injectieplaatserytheem, zwelling van injectieplaats, injectieplaatspruritus, injectieplaatsverharding, injectieplaatspijn, nodule op injectieplaats en injectieplaatsgezwel.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hoewel de gemeten fecale excretie van vet kan toenemen, is er tot nu toe geen bewijs dat langdurige behandeling met octreotide heeft geleid tot voedingstekorten als gevolg van malabsorptie.

Hartaandoeningen

Bradycardie is een vaak voorkomende bijwerking van somatostatineanalogen. Veranderingen in het ECG, zoals verlenging van het QT-interval, asverschuivingen, vroegtijdige repolarisatie, lage spanning, R/S-transitie, voortijdige progressie van de R-golf en niet-specifieke ST-T-golfveranderingen, zijn waargenomen met octreotide. De relatie van deze voorvallen met octreotide is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartaandoeningen hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij volwassenen en kinderen is een beperkt aantal accidentele overdoseringen van injecties met octreotide gemeld. Bij volwassenen varieerden de doses van 2.400-6.000 microgram/dag via continue infusie (100-250 microgram/uur) of subcutaan (1.000 microgram driemaal daags) toegediend. De gemelde bijwerkingen waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, hersenhypoxie, pancreatitis, hepatische steatose, diarree, zwakheid, lethargie, gewichtsverlies, hepatomegalie en lactaatacidose.

Er zijn geen onverwachte bijwerkingen gemeld bij kankerpatiënten die subcutaan octreotide in doses van 3.000-30.000 microgram/dag in verdeelde doses toegediend kregen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen varieerden de doses van 50-3.000 microgram/dag via continue infusie (2,1-500 microgram/uur) of subcutaan (50-100 microgram) toegediend. De enige gemelde bijwerking was lichte hyperglykemie.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypofyse- en hypothalamushormonen en analogen, somatostatine en analogen, ATC-code: H01CB02

Werkingsmechanisme

Octreotide is een synthetisch octapeptidederivaat van het natuurlijk voorkomende somatostatine met vergelijkbare farmacologische effecten, maar met een aanzienlijk langere werkingsduur. Het remt pathologisch verhoogde secretie van GH en van peptiden en serotonine geproduceerd in het endocriene gastro-enteropancreatische (GEP-) systeem.

Bij dieren is octreotide een krachtigere remmer van afgifte van GH, glucagon en insuline dan somatostatine, met een grotere selectiviteit voor onderdrukking van GH en glucagon.

Bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat octreotide een remmend effect heeft op:

- de afgifte van GH die wordt gestimuleerd door arginine en inspannings- en insulinegeïnduceerde hypoglykemie,
- de postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het endocriene GEP-systeem en door arginine gestimuleerde afgifte van insuline en glucagon,
- de door *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) gestimuleerde afgifte van thyroïdstimulerend hormoon (TSH).

In tegenstelling tot somatostatine heeft octreotide een grotere voorkeur om GH-secretie te remmen dan om insuline te remmen en wordt de toediening ervan niet gevolgd door reboundhypersecretie van hormonen (d.w.z. GH bij patiënten met acromegalie).

Farmacodynamische effecten

Octreotide verlaagt de IGF-1- en GH-spiegels bij patiënten met acromegalie aanzienlijk en normaliseert deze in veel gevallen.

Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat enkelvoudige, subcutaan toegediende doses octreotide een remmend effect hebben op de contractiliteit van de galblaas en de uitscheiding van gal. In klinische onderzoeken was de incidentie van de vorming van galstenen of bilair gruis aanzienlijk hoger (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Octreotide kan een klinisch significante onderdrukking van TSH veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van octreotide zijn vastgesteld in twee fase 3-onderzoeken bij patiënten met acromegalie: een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (onderzoek 1) en een 52 weken durend, *open-label* multicenteronderzoek (onderzoek 2). Patiënten die onderzoek 1 voltooiden, konden overstappen naar onderzoek 2. Patiënten in beide onderzoeken kregen op het moment van opname in de onderzoeken een stabiele behandeling met de zorgstandaard met injecteerbaar, langwerkend octreotide of lanreotide.

Onderzoek 1

In het onderzoek werden biochemisch gereguleerde patiënten opgenomen die IGF-1-spiegels hadden die bij de screening lager dan of gelijk waren aan de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN; gemiddelde van twee metingen, aangepast voor leeftijd en geslacht). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar toediening van octreotide of placebo gedurende 24 weken. Bij de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd van de patiënten 55 jaar, 56% was vrouw en 96% was wit.

Het primaire eindpunt was het percentage responders, d.w.z. patiënten met een IGF-1-spiegel lager dan of gelijk aan de ULN aan het einde van de gerandomiseerde, dubbelblinde periode (gemiddelde van de metingen in week 22 en week 24). Patiënten die stopten met de behandeling of overschakelden op rescue-medicatie, werden in de analyse beschouwd als non-responders.

Onderzoek 1 voldeed aan het primaire eindpunt van statistische superioriteit voor octreotide ten opzichte van placebo (tabel 2). Aan de belangrijkste secundaire eindpunten werd ook voldaan, met inbegrip van het percentage patiënten die responders waren voor zowel een IGF-1-spiegel lager dan of gelijk aan ULN als een GH-spiegel lager dan 2,5 mcg/l.

Tabel 2: Uitkomsten voor het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten

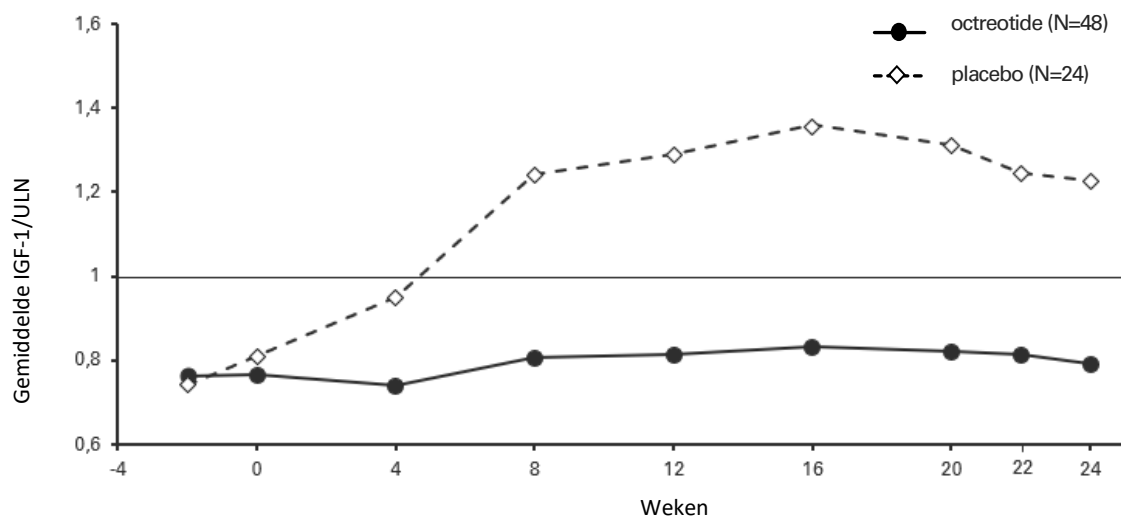
	Responders op octreotide (N=48)	Responders op placebo (N=24)	Vershil in responspercentage voor octreotide – placebo (95%-BI)^a	p-waarde
Primair werkzaamheidseindpunt Percentage patiënten met een gemiddelde IGF-1-spiegel $\leq 1 \times$ ULN in week 22/24	72,2%	37,5%	34,6% (11,3-57,9)	0,0018
Belangrijkste secundair werkzaamheidseindpunt Percentage patiënten met een gemiddelde IGF-1-spiegel $\leq 1 \times$ ULN in week 22/24, waaronder patiënten met een dosisverlaging ^b	72,2%	37,5%	34,6% (11,3-57,9)	0,0018
Tweede belangrijkste secundair werkzaamheidseindpunt Percentage patiënten met een gemiddelde IGF-1-spiegel $\leq 1 \times$ ULN in week 22/24 en een gemiddelde GH-spiegel $< 2,5$ mcg/l in week 24	70,0%	37,5%	32,3% (8,8-55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszel-schatting van het gezamenlijk risicoverschil rekening houdend met de vorige behandeling (langwerkend octreotide of lanreotide) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI) en rechtszijdige p-waarden.

b Voor geen enkele patiënt in het onderzoek moest de dosis worden verlaagd.

Gemiddelde IGF-1-spiegels waren stabiel onder de ULN bij patiënten die octreotide kregen en ze stegen boven de ULN in de placebogroep (figuur 1).

Figuur 1: Gemiddelde IGF-1/1×ULN in de loop van de tijd



In een ANCOVA-analyse van de verandering vanaf de uitgangssituatie tot het gemiddelde van week 22/24 voor IGF-1/ULN bedroeg de gemiddelde LS-verandering ten opzichte van de uitgangssituatie 0,04 in de octreotidegroep en 0,52 in de placebogroep. Het gemiddelde verschil tussen de behandelingsgroepen (placebo) was -0,48 (95%-BI: -0,75; -0,22). De p-waarde was 0,0003.

De mediane tijd tot verlies van de IGF-1-respons werd niet bereikt voor patiënten die octreotide kregen en bedroeg 8,4 weken voor patiënten in de placebogroep.

In onderzoek 1 werden de percentages patiënten met een GH-spiegel < 1,0 mcg/l in week 24 beoordeeld als secundair eindpunt. Het percentage patiënten met een gemiddelde GH-spiegel < 1,0 mcg/l in week 24 bedroeg 59,9% in de octreotidegroep en 37,5% in de placebogroep. Het verschil tussen de behandelingsgroepen (placebo) bedroeg 21,3% (95%-BI: -2,6; 45,1%). De p-waarde was 0,0404.

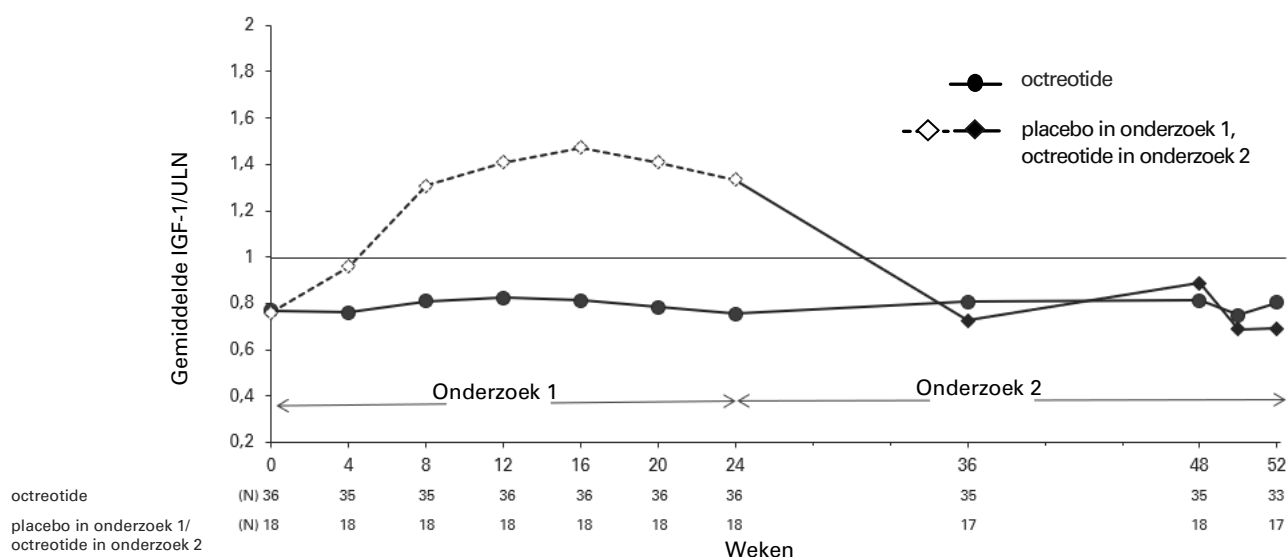
Onderzoek 1 omvatte diverse door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, waaronder de *Acromegaly Quality of Life* (AcroQoL)-vragenlijst en de *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). In beide behandelingsgroepen stegen de AcroQoL-totaalscore en de TSQM-comfortscore ten opzichte van de uitgangssituatie (d.w.z. tijdens behandeling met langwerkend octreotide of lanreotide) tot week 24, waarbij de stijging groter was in de octreotidegroep dan in de placebogroep; de verschillen tussen octreotide en placebo waren niet significant.

Onderzoek 2

De veiligheid en werkzaamheid van octreotide op lange termijn werden beoordeeld bij 135 patiënten met acromegalie die werden opgenomen in onderzoek 2. 54 patiënten waren afkomstig van onderzoek 1 (36 gerandomiseerd naar octreotide en 18 naar placebo) en 81 patiënten (zowel biochemisch wel als niet onder controle) werden rechtstreeks in onderzoek 2 opgenomen.

Voor patiënten die afkomstig waren uit onderzoek 1 en die in onderzoek 1 octreotide hadden gekregen, bleven de gemiddelde IGF-1-waarden stabiel en lager dan $1 \times \text{ULN}$ gedurende een behandeling met octreotide van 52 weken. Voor patiënten die afkomstig waren uit onderzoek 1 en in onderzoek 1 placebo hadden gekregen, keerden de IGF-1-waarden terug naar normaal na de overschakeling op een behandeling met octreotide in onderzoek 2 (figuur 2).

Figuur 2: Gemiddelde IGF-1/ULN tijdens langdurige behandeling voor patiënten afkomstig uit onderzoek 1



N = aantal patiënten met evalueerbare gegevens bij het specifieke bezoek.

Populatieanalyses van de werkzaamheidsgegevens in onderzoek 1 en onderzoek 2

Er werd een farmacokinetisch/farmacodynamisch populatiemodel ontwikkeld dat de impact van octreotide op IGF-1 beschreef. Met het structurele model werd de blootstelling aan octreotide gemodelleerd. Het betrof een indirect responsmodel met geneesmiddeleffecten op de productiesnelheidsconstante van de nulde orde. Geneesmiddeleffecten van octreotide werden beschreven als een remmende $E_{\max}$ -functie.

Simulaties van het effect van octreotide op IGF-1 met gebruikmaking van het model toonde een vergelijkbare IGF-1-respons aan voor Oczyesa 20 mg, om de 4 weken gegeven, in vergelijking met kortwerkend subcutaan octreotide 0,25 mg, driemaal daags gegeven. Bovendien werden vergelijkbare effecten op IGF-1-concentraties in de loop van de tijd waargenomen voor doseringsintervallen die varieerden van 3 tot 5 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van octreotide uit Oczyesa bedroeg 92-98% van die van kortwerkend subcutaan octreotide, en was 4-5 keer hoger dan die van langwerkend intramusculair octreotide, zonder een initiële lag-fase.

De maximumconcentratie van octreotide werd ongeveer 4 uur na de dosis bereikt. Daarna nam de octreotideconcentratie langzaam af met een halfwaardetijd van 9 tot 12 dagen.

Een vergelijkbare blootstelling werd bereikt met Oczyesa, subcutaan geïnjecteerd in de buik, het bovenbeen of de bil.

De farmacokinetische *steady state* werd bereikt tegen de derde injectie van Oczyesa, om de 4 weken gegeven. Op basis van farmacokinetische populatiemodellering bedroeg de gemiddelde octreotideconcentratie bij *steady state* 3,1 ng/ml, vergelijkbaar met kortwerkend subcutaan octreotide in een dosis van 0,25 mg 3 maal daags met een injectie gegeven (3,2 ng/ml), maar met minder dagelijkse variatie.

Distributie

Volgens de gegevens die zijn verkregen met subcutane injectie van kortwerkend octreotide is het distributievolume 0,27 l/kg. Binding aan plasma-eiwit bedraagt 65%. De hoeveelheid aan bloedcellen gebonden octreotide is verwaarloosbaar.

Eliminatie

Volgens de gegevens die zijn verkregen met subcutane injectie van kortwerkend octreotide wordt het grootste deel van het peptide geëlimineerd via de feces, terwijl ongeveer 32% van de dosis onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

De totale klaring uit het lichaam bedraagt 160 ml/min.

Oczyesa vertoont door de absorptiesnelheid beperkte eliminatie van octreotide met een schijnbare terminale halfwaardetijd van 217 tot 279 uur (9 tot 12 dagen).

Speciale populaties

Ouderen

Er werd geen significant effect van de leeftijd waargenomen op de farmacokinetiek van octreotide (variërend van 18-83 jaar).

Nierfunctiestoornis

Er werd geen significant effect van creatinineklaring (CrCl) waargenomen op de klaring van octreotide, bij analyse van 191 onderzoeksdeelnemers met een normale nierfunctie ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), 24 deelnemers met een lichte nierfunctiestoornis (CrCl 60-89 ml/min) en 1 proefpersoon met een matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-59 ml/min).

Een nierfunctiestoornis had geen invloed op de totale blootstelling (AUC) aan subcutaan, kortwerkend octreotide.

Leverfunctiestoornis

De eliminatiecapaciteit kan verminderd zijn bij patiënten met levercirrose, maar niet bij patiënten met leververvetting.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoek op het gebied van acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit met octreotideacetaat duidde niet op specifieke veiligheidsproblemen bij mensen.

Dieronderzoek op het gebied van reproductie leverde geen bewijs voor teratogene, embryonale/foetale of andere reproductie-effecten als gevolg van octreotide bij ouderlijke doses tot 1 mg/kg/dag. Bij de nakomelingen van ratten werd enige vertraging van de fysiologische groei vastgesteld, die van voorbijgaande aard was en kan worden toegerekend aan GH-remming veroorzaakt door overmatige farmacodynamische activiteit (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij jonge ratten. In de pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken werd verminderde groei en rijping waargenomen bij de nakomelingen van de eerste generatie (F1) van moederdieren die octreotide kregen gedurende de gehele dracht en lactatieperiode. Late indaling van de testes is waargenomen bij mannelijke F1-nakomelingen, maar de vruchtbaarheid van de mannelijke F1-jongen waarbij dit werd waargenomen, bleef normaal. De hierboven vermelde waarnemingen waren bijgevolg van voorbijgaande aard en worden beschouwd het gevolg te zijn van de GH-remming.

Carcinogeniciteit / chronische toxiciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met octreotidehydrochloride. Bij ratten die octreotideacetaat in dagelijkse doses tot 1,25 mg/kg lichaamsgewicht kregen, werden op de subcutane injectieplaats fibrosarcomen waargenomen, voornamelijk bij een aantal mannelijke dieren, na 52, 104 en 113/116 weken. Lokale tumoren kwamen ook voor bij de ratten in de controlegroep, maar de ontwikkeling van deze tumoren werd toegeschreven aan onregelmatige fibroplasie door aanhoudende irriterende effecten op de injectieplaatsen, versterkt door het zure melkzuur/mannitol-vehikel. Deze niet-specifieke weefselreactie bleek met name voor te komen bij ratten. Neoplastische laesies werden niet waargenomen bij muizen die dagelijks subcutane injecties met octreotide in doses tot 2 mg/kg kregen gedurende 98 weken, of bij honden behandeld met dagelijkse subcutane doses octreotide gedurende 52 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glyceroldioleaat
Sojaboonfosfatidylcholine
Watervrij ethanol
Propyleenglycol (E1520)
Edetinezuur
Ethanolamine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen zuurstof en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde pen met 1 ml, geleverd als een steriele, gebruiksklare spuit (glas, type I) voor eenmalig gebruik met zuigerstop (met fluorpolymeer omhuld broombutylrubber), een niet-zichtbare naald (22 gauge) en een beschermdop met naaldbescherming (synthetisch rubber), in een auto-injector.

De vorgevulde pen zit in een verzegeld aluminium zakje. De verpakking bevat een kleine, witte cilinder, die uitsluitend voor bewaardoelinden wordt bijgeleverd.

Verpakkingsgrootte van 1 vorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik (de Oczyesa vorgevulde pen niet opnieuw gebruiken).

Niet gebruiken als de Oczyesa vorgevulde pen beschadigd lijkt te zijn.

Niet gebruiken als de verpakking (doos en zakje) of de verzegeling beschadigd is.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als u zichtbare deeltjes opmerkt of als het niet helder (troebel) is.

Voor volledige instructies voor gebruik, zie de bijsluiter.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1938/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR DE VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Oczyesa 20 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde pen
octreotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat octreotidehydrochloride, overeenkomend met 20 mg octreotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glyceroldioleaat, sojaboonfosfatidylcholine, watervrij ethanol, propyleenglycol (E1520), edetinezuur, ethanolamine. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen zuurstof en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1938/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oczyesa 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ZAKJE EN VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oczyesa 20 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde pen
octreotide
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Oczyesa 20 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde pen octreotide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Oczyesa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Oczyesa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Oczyesa bevat de werkzame stof octreotide. Octreotide is een door de mens gemaakte (synthetische) vorm van somatostatine. Somatostatine is een stof die van nature aanwezig is in het menselijk lichaam. Het regelt het vrijkomen van het menselijke groeihormoon. Octreotide werkt op dezelfde manier als somatostatine. Maar de werking van octreotide duurt langer. Daardoor hoeft u het niet zo vaak te gebruiken.

Oczyesa wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling bij volwassenen met acromegalie. Acromegalie is een ziekte waarbij het lichaam te veel groeihormoon aanmaakt. Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie eerder is gebleken dat geneesmiddelen zoals somatostatine goed werkten.

Normaal gesproken regelt het groeihormoon de groei van weefsels, organen en botten. Bij mensen met acromegalie wordt er meer groeihormoon gemaakt (gewoonlijk door een gezwel dat geen kanker is in het hersenaanhangsel). Dit zorgt voor grotere botten en het groter worden van bepaalde weefsels. Er kunnen ook klachten ontstaan zoals hoofdpijn, heel veel zweten, geen gevoel in de handen en voeten hebben, moe zijn en gewrichtspijn. Een behandeling met Oczyesa kan helpen om deze klachten minder erg te maken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt of tijdens de behandeling als u:

- **problemen met uw hart** heeft, omdat het geneesmiddel invloed kan hebben op de hartslag en de regelmaat van uw hartslag.

- **problemen met uw galblaas** heeft, omdat door langdurig gebruik van dit middel galstenen kunnen ontstaan.
- **Suikerziekte (diabetes)** heeft, omdat dit middel invloed kan hebben op de suikerwaarde in uw bloed. Bij langdurig gebruik kunnen de suikerwaarden in het bloed lange tijd hoog zijn. Lage suikerwaarden in het bloed zijn ook gemeld. Daarom is het mogelijk dat uw arts adviseert om de suikerwaarden in uw bloed en uw behandeling van diabetes (suikerziekte) te controleren. Heeft u type 1-diabetes? En wordt u behandeld met insuline? Dan is het mogelijk dat uw doses verlaagd moeten worden tijdens de behandeling met Oczyesa.
- ooit **te weinig vitamine B12** heeft gehad. Dit geneesmiddel kan de vitamine B12-waarden in het bloed verlagen. Daarom is het mogelijk dat uw arts uw vitamine B12-waarde regelmatig wil controleren tijdens de behandeling met Oczyesa.

Controle tijdens behandeling

Tumoren van het hersenaanhangsel die te veel groeihormoon maken en die zorgen voor acromegalie, breiden soms uit. Zo kunnen erge problemen ontstaan, zoals problemen met zien. Tijdens het gebruik van dit middel is het heel belangrijk dat bij u gecontroleerd wordt op groei van de tumor. Wordt aangetoond dat de tumor groeit? Dan is het mogelijk dat uw arts een andere behandeling voorschrijft.

Tijdens de behandeling zal uw arts regelmatig controleren hoe goed uw lever werkt. Krijgt u een langdurige behandeling met dit middel? Dan zal uw arts ook controleren hoe goed uw schildklier werkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet geadviseerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en de voordelen van dit geneesmiddel zijn niet bekend voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Oczyesa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. De werking of bijwerkingen ervan kunnen veranderen bij gebruik samen met Oczyesa. Gebruikt u deze geneesmiddelen? Dan is het mogelijk dat uw arts de dosis moet aanpassen:

- geneesmiddelen die bètablokkers heten (bijvoorbeeld atenolol, metoprolol) en calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld amlodipine, verapamil), die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten;
- geneesmiddelen om uw vochtbalans en elektrolytenbalans te regelen;
- insuline of andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (suikerziekte);
- kinidine: een geneesmiddel voor de behandeling van een onregelmatig hartritme;
- terfenadine: een geneesmiddel voor de behandeling van allergische ziekten;
- ciclosporine: een geneesmiddel voor de onderdrukking van afstoting van een transplantaat, voor de behandeling van erge huidziekten, erge ontsteking van ogen en gewrichten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Bent u zwanger? Dan mag u dit middel niet gebruiken.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit middel.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling een goed werkend middel gebruiken dat zorgt dat zij niet zwanger kunnen worden (anticonceptiemiddel).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen of een heel erg kleine invloed op hoe goed u kunt autorijden en hoe goed u machines kunt bedienen. Bestuur geen voertuig of bedien geen machines als u minder snel kunt reageren door bijwerkingen, zoals duizelig zijn, erg moe zijn en weinig energie hebben (asthenie) of hoofdpijn.

Oczyesa bevat alcohol

Dit middel bevat 63 mg alcohol (ethanol) per dosiseenheid. Dit komt overeen met 63 mg/1 ml (6,5% w/w). De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met minder dan 2 ml bier of 1 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 20 mg om de 4 weken. In bijzondere omstandigheden (bijvoorbeeld bij een vergeten dosis of wanneer de behandeling niet volgens het voorschrift is gebruikt) kan Oczyesa maximaal 1 week voor of 1 week na de geplande 4-wekelijkse dosis worden toegediend.

Stapt u over van een andere behandeling met octreotide of lanreotide? Dan moet u de eerste dosis Oczyesa aan het einde van de dagelijkse of maandelijkse tussenperiode van toediening van de vorige behandeling geven.

Uw arts beoordeelt hoe goed de behandeling bij u werkt, door regelmatig te bekijken of de hoeveelheid IGF-1 en de klachten onder controle zijn. Blijven ze niet onder controle of kunt u niet goed tegen het geneesmiddel? Dan moet u misschien overstappen op een ander somatostatine-analoog.

U dient Oczyesa toe als 1 enkele injectie onder de huid (subcutaan (s.c.)) van de buik, de dij of de bil. U mag de injectie niet in een ander gebied geven. Bij toediening van maandelijkse injecties is het belangrijk dat u de plaats waar u de injectie toedient telkens afwisselt. U mag meerdere injecties in hetzelfde gebied toedienen. Maar elke injectie moet u op een andere plaats geven.

U moet een training krijgen over de juiste wijze van injectie van Oczyesa. Lees de 'Gebruiksaanwijzing' voor de voorgevulde pen aandachtig door voordat u Oczyesa gaat gebruiken.

Een uitgebreide gebruiksaanwijzing over hoe u Oczyesa moet gebruiken, vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel van dit middel gebruikt? Dan moet u direct contact opnemen met uw arts.

De klachten van een overdosis zijn: afwijkende of onregelmatige hartslag, lage bloeddruk, hartstilstand (het hart stopt met kloppen), er gaat minder zuurstof naar de hersenen, heel veel pijn in de bovenbuik, huid en oogwit worden geel, misselijk zijn, verlies van eetlust, diarree, zwakte, moe zijn, geen energie hebben, gewichtsverlies, vergrote lever, ongemak en veel melkzuur in het bloed.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien de volgende dosis toe zodra u het zich herinnert.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Stopt u met het gebruik van dit middel? Dan kunt u opnieuw klachten van acromegalie krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts direct als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Galstenen (cholelithiase), die kunnen zorgen voor plotselinge rugpijn
- Te veel suiker (glucose) in het bloed (hyperglykemie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- De schildklier werkt te langzaam (hypothyroïdie) samen met moe zijn, gewichtstoename, en veranderingen van huid en haar
- Veranderingen in hoe goed de schildklier werkt (schildklierstoornis), zoals gemeten bij bloedonderzoek
- Ontsteking van de galblaas (cholecystitis). Klachten kunnen zijn: pijn rechts in het bovenste deel van de buik, koorts, misselijk zijn
- Te weinig suiker (glucose) in het bloed (hypoglykemie)
- Ziekte waarbij het lichaam de normale hoeveelheid suiker in het bloed moeilijk op peil kan houden (verminderde glucosetolerantie)
- Langzame hartslag (bradycardie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Niet-agressieve tumor van bloedvaten in de lever
- Uitdroging. Klachten kunnen zijn: dorst, weinig plassen, donkere urine, droge rode huid
- Snelle hartslag (tachycardie)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoelighedsreacties (allergische reacties), waaronder huiduitslag
- Een plotselinge, erge allergische reactie (anafylaxie), die kan zorgen voor moeite met slikken of ademen, zwelling en tintelingen, mogelijk samen met een daling van de bloeddruk en duizelig zijn of verlies van het bewustzijn
- Een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Klachten kunnen zijn: plotselinge pijn in het bovenste deel van de buik, misselijk zijn, overgeven, diarree
- Verminderde afvoer van gal uit de lever door een blokkering (cholestase)
- Ontsteking van de lever (hepatitis, cholestatische hepatitis). Klachten kunnen zijn: misselijk zijn, overgeven, verlies van eetlust, algemeen gevoel van onwel zijn, jeuk, licht gekleurde urine
- De huid en de ogen worden geel (geelzucht)
- Weinig bloedplaatjes, onderdelen die het bloed helpen te stollen (trombocytopenie), wat kan zorgen voor bloedingen en blauwe plekken.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de bijwerkingen opmerkt die hieronder staan vermeld. Deze zijn meestal niet heel erg en verdwijnen meestal als u doorgaat met de behandeling.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Buikpijn
- Verstopping
- Misselijk zijn
- Diarree

- Erg winderig zijn
- Hoofdpijn
- Lokale reacties op de plaats van de injectie

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Duizelig zijn
- Zwak zijn
- Moeite met ademen (dyspneu)
- Klachten van de maag (dyspepsie)
- Ongemak of opgeblazen gevoel of zwelling van uw buik (abdominale distensie)
- Overgeven
- Te veel vet in de ontlasting (steatorroe)
- Verkleurde ontlasting
- Verlies van eetlust (anorexie)
- Te veel bilirubine in het bloed (hyperbilirubinemie); bilirubine is een afvalstof die in het bloed komt als rode bloedcellen kapot gaan
- Te veel leverenzymen in het bloed (transaminasen verhoogd)
- Haarverlies (alopecia)
- Jeuk (pruritus)
- Huiduitslag
- Gewrichtspijn (artralgie)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Jeukende huiduitslag (galbulten of urticaria)
- Te veel leverenzymen (alkalische fosfatase, gammaglutamyltransferase) in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en etiket van de voorgevulde pen na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen zuurstof en licht.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als u zichtbare deeltjes opmerkt of als het niet helder (troebel) is.

Oczyesa is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik. Elke gebruikte voorgevulde pen moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is octreotidehydrochloride, overeenkomend met 20 mg octreotide. Het volume van elke voorgevulde pen is 1 ml die 20 mg octreotide bevat.
- De andere stoffen in dit middel zijn glyceroldioleaat, sojaboonfosfatidylcholine, watervrij ethanol (zie ook rubriek 2, 'Oczyesa bevat alcohol'), propyleenglycol (E1520), edetinezuur, ethanolamine.

Hoe ziet Oczyesa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oczyesa is een oplossing voor injectie met verlengde afgifte. Elke voorgevulde pen bevat een geelachtige tot gele, heldere vloeistof.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde pen met een stop, een niet-zichtbare naald met een beschermdop en een naaldbescherming, in een auto-injector.

De voorgevulde pen zit in een verzegeld aluminium zakje. De verpakking bevat een kleine, witte cilinder, die alleen voor bewaardoelinden wordt bijgeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
SE-216 13 Limhamn
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

GEBRUIKSAANWIJZING

Oczyesa, 20 mg, oplossing voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde pen octreotide

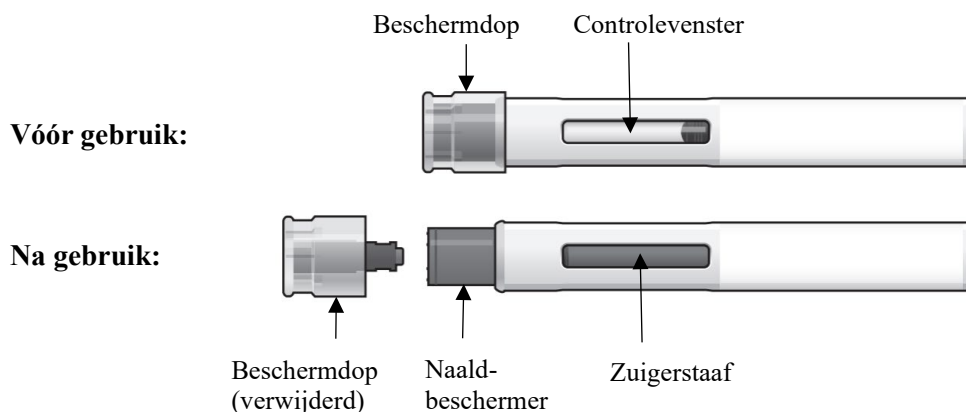
Eenmalig gebruik
Voorgevulde pen
Voor gebruik onder de huid (subcutaan gebruik)

De gebruiksaanwijzing geeft informatie over de manier waarop u Oczyesa moet gebruiken.

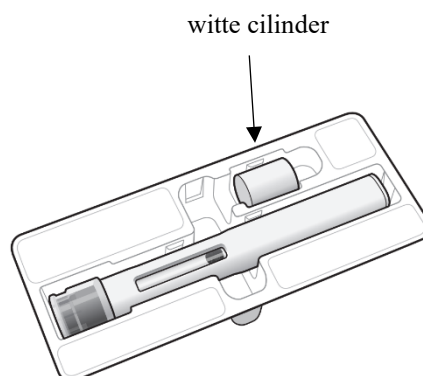
Lees de gebruiksaanwijzing **helemaal door** voordat u de Oczyesa voorgevulde pen gaat gebruiken. Bewaar de gebruiksaanwijzing. Misschien heeft u ze later weer nodig.

U of iemand anders mag geen injectie bij u geven voordat iemand heeft laten zien hoe u de Oczyesa voorgevulde pen moet gebruiken. Uw professionele zorgverlener zal u of uw verzorger laten zien hoe u een dosis van dit geneesmiddel moet voorbereiden en injecteren voordat u het de eerste keer gaat injecteren. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw professionele zorgverlener.

De onderdelen van de Oczyesa voorgevulde pen vóór en na gebruik



Opmerking: De verpakking bevat een kleine, witte cilinder, die alleen is bijgevoegd om te bewaren. **Niet verwijderen!**



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u dit geneesmiddel gaat injecteren

- **Alleen voor eenmalig gebruik** (de Oczyesa voorgevulde pen niet opnieuw gebruiken).
- **Alleen voor subcutane injectie** (direct injecteren in de vetlaag onder de huid).
- **Niet voor injectie** in een bloedvat (intravasculair), in de huid (intradermaal) of in een spier (intramusculair).
- Gebruik dit geneesmiddel **niet** na de **uiterste houdbaarheidsdatum** die vermeld staat op de doos, het zakje of het etiket van de pen.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze beschadigd lijkt te zijn.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de verpakking (doos en zakje) of de verzegeling beschadigd is.
- Verwijder de beschermdop **pas** als u klaar bent om te injecteren.

De Oczyesa voorgevulde pen bewaren

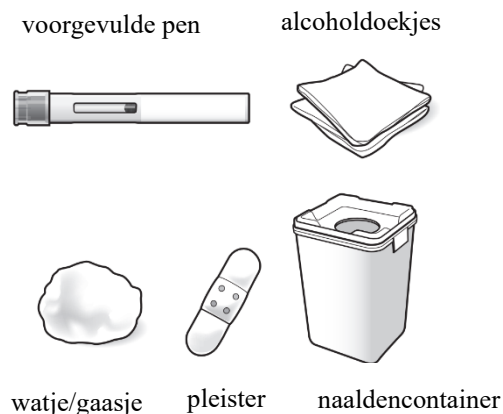
- Bewaar de voorgevulde pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen zuurstof en licht.
- Bewaar de voorgevulde pen **niet** in de koelkast.
- **Oczyesa buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

Voorbereiden voor injectie van Oczyesa

Stap 1. Spullen verzamelen

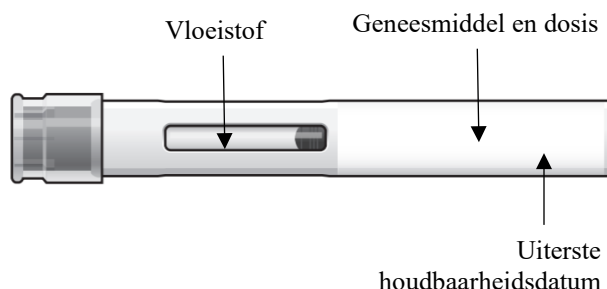
Leg alle spullen die u nodig heeft voor de injectie op een schoon, vlak oppervlak:

- Oczyesa voorgevulde pen
- alcoholdoekje (niet bijgeleverd)
- watje of gaasje (niet bijgeleverd)
- pleister (niet bijgeleverd)
- een naaldencontainer (niet bijgeleverd) (zie stap 10)



Stap 2. De Oczyesa voorgevulde pen controleren

- Neem het zakje uit de kartonnen doos. Open het zakje en neem de voorgevulde pen eruit.
- Controleer het etiket om zeker te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.
- Controleer de **uiterste houdbaarheidsdatum** op de kartonnen doos, het zakje of op het etiket van de voorgevulde pen. Gebruik de Oczyesa voorgevulde pen niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Controleer of de **vloeistof geelachtig tot geel en helder is**. Het kan zijn dat u een luchtbelletje ziet. Dit is normaal.
- **Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare deeltjes opmerkt of als het niet helder (troebel) is.**



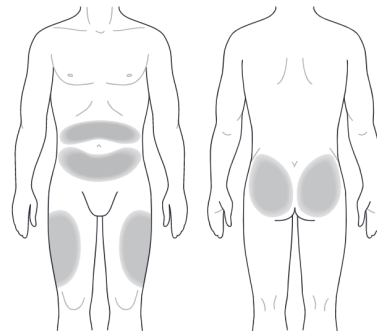
Stap 3. Uw handen wassen

- Was uw handen goed met water en zeep. Maak uw handen volledig droog.



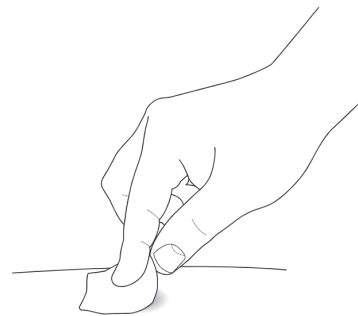
Stap 4. De injectieplaats kiezen

- Kies een injectiegebied (buik, bovenbeen of bil). Kies een injectieplaats in het injectiegebied waar er voldoende vetweefsel onder de huid aanwezig is. In elk injectiegebied kunnen er meerdere injectieplaatsen zijn.
- Kunt u zelf niet bij bepaalde injectiegebieden? Dan kan het zijn dat u hulp nodig heeft van iemand die de training heeft gekregen over de manier waarop hij/zij de injectie bij u moet geven.
- Injecteer **niet** in huid die gevoelig, beschadigd of gekneusd is, of die een litteken heeft.
- Injecteer **niet** in een injectieplaats in het gekozen injectiegebied die kort geleden al eens is gebruikt.
- Injecteer **niet** binnen 5 cm van de navel.



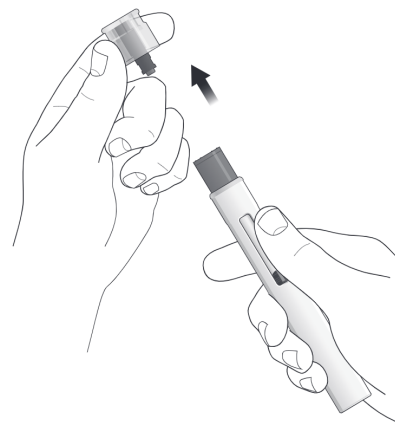
Stap 5. De injectieplaats reinigen

- Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Laat de injectieplaats aan de lucht drogen voordat u gaat injecteren.
- Raak het gereinigde gebied **niet** meer aan voordat u gaat injecteren.



Stap 6. De beschermkap verwijderen en weggooien

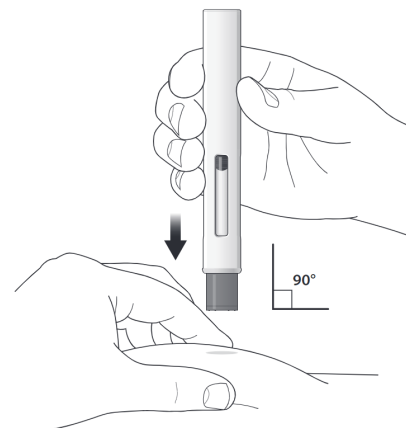
- Houd met één hand de Oczyesa voorgevulde pen vast. Houd de voorgevulde pen omhoog gericht. Trek met de andere hand de beschermkap er recht af. U moet hier misschien wat kracht voor gebruiken. De dop niet heen en weer bewegen of draaien.
- **Plaats de dop niet terug.** Gooi de beschermkap direct weg.
- Het kan zijn dat u een druppel vloeistof ziet aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal.
- Raak de naaldbescherming **niet** aan en druk er **niet** op. Dit zou de voorgevulde pen kunnen ‘aanzetten’ (activeren).



Oczyesa injecteren

Stap 7. Voorbereiden voor de injectie

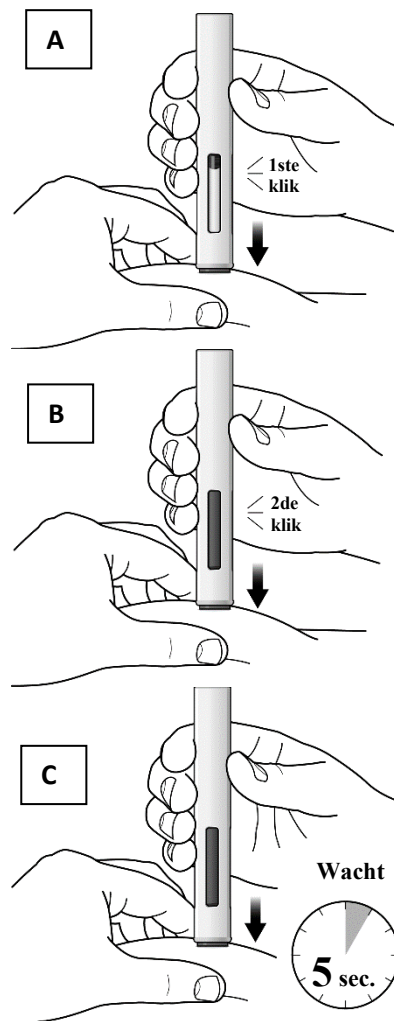
- Knijp de huid op de injectieplaats tussen uw duim en vingers tot een plooï en houd deze vast. **Houd de huid samengeknepen totdat de injectie volledig is toegediend.**
- Houd met uw andere hand de voorgevulde pen op zo'n manier vast dat u het controlevenster kunt zien.
- Plaats de voorgevulde pen loodrecht (hoek van 90°) en vlak op de samengeknepen huid.



Stap 8. De injectie toedienen

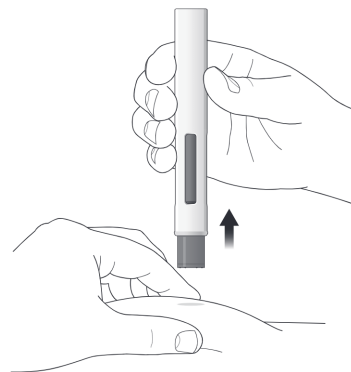
Injecteer Oczyesa door de stappen in figuur A, B en C te volgen.

- Duw de voorgevulde pen helemaal omlaag en houd de voorgevulde pen tegen de huid. Hierdoor zal de naaldbescherming omhoog schuiven in de voorgevulde pen.
- U hoort een **eerste klik** die aangeeft dat de injectie is gestart.
- De zuigerstaaf zal omlaag bewegen door het controlevenster.
- Blijf de voorgevulde pen omlaag **duwen**.
- Hoort u de **tweede klik**? Blijf dan de voorgevulde pen nog **5 seconden** omlaag houden.
- Controleer of de zuigerstaaf helemaal te zien is in het controlevenster.



Stap 9. De Oczyesa voorgevulde pen verwijderen

- Verwijder de voorgevulde pen van de huid. De injectie is nu klaar en u kunt de samengeknepen huid loslaten.
- De naald blijft verborgen in de naaldbescherming om te beschermen tegen schade door een naaldprik.
- Het kan zijn dat er een klein beetje bloed of vloeistof te zien is op de injectieplaats. Dit is normaal. Gebruik een watje of gaasje op die plaats en plak er zo nodig een pleister op.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.



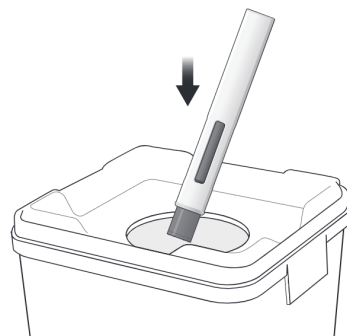
De Oczyesa voorgevulde pen weggooien

Stap 10. De Oczyesa voorgevulde pen weggooien

Gooi direct na gebruik de gebruikte Oczyesa voorgevulde pen weg in een prikbestendige naaldencontainer.

Gooi Oczyesa voorgevulde pennen **niet** weg met uw huishoudelijk afval.

Gooi al het geneesmiddel of afvalmateriaal dat u niet heeft gebruikt weg volgens lokale voorschriften.



BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT GELIJKWAARDIGHEID EN AFWIJKING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Gelijkwaardigheid**

Het CHMP is van mening dat Oczyesa gelijkwaardig is aan het toegelaten weesgeneesmiddel als bedoeld in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 847/2000, zoals nader uitgelegd in het Europees openbaar beoordelingsrapport.

- **Afwijking**

Het CHMP is van mening dat krachtens artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 de volgende afwijking overeenkomstig artikel 8.3 van diezelfde Verordening van toepassing is, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport:

de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Mycapssa is niet in staat het geneesmiddel in voldoende hoeveelheden te leveren.