

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oczyesa 20 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt penn med 1 ml inneholder oktreotidhydroklorid tilsvarende 20 mg oktreotid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Oczyesa inneholder 63 mg alkohol (etanol) i hver doseenheter, som tilsvarer 63 mg/1 ml (6,5 % v/v) og 408 mg fosfatidylkolin fra soyabønner.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning.
Gulaktig til gul, klar væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Oczyesa er indisert til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med akromegali som har respondert på og tolerert behandling med somatostatinganaloger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 20 mg oktreotid hver 4. uke, administrert i én subkutan injeksjon.

Pasienter som går over fra oktreotid eller lanreotid, bør gis beskjed om å ta første dose med Ocyesa ved slutten av forrige behandlings daglige eller månedlige doseringsintervall.

Oczyesa kan administreres opptil 1 uke før eller 1 uke etter den planlagte 4-ukers dosen ved spesielle forhold (f.eks. glemt dose, manglende etterlevelse av behandling osv.).

Monitorering av insulin-lignende vekstfaktor (IGF-1)-nivå og vurdering av symptomer bør utføres regelmessig i henhold til legens skjønn. Sponering av Ocyesa og bytte til en annen somatostatinanalog skal vurderes hvis IGF-1-nivå ikke opprettholdes etter behandling med månedlig dose på 20 mg eller pasienten ikke tolererer behandling med Ocyesa.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, skal neste dose med Ocyesa administreres så snart som mulig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levercirrhose kan halveringstiden til legemidlet være økt. Monitorering av leverfunksjon hos disse pasientene anbefales (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Oczyesa kan brukes hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Klinisk respons og tolerabilitet bør monitoreres (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av oktreotid hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Før oppstart av Oczyesa skal pasienter gis opplæring i korrekt injeksjonsteknikk. For komplette administrasjonsinstruksjoner med illustrasjoner, se instruksjoner for bruk på slutten av pakningsvedlegget.

Oczyesa skal settes som en subkutan injeksjon i abdomen, lår eller sete.

Pasienter skal gis beskjed om å rotere injeksjonssted innen eller mellom injeksjonsområder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tumorvekst

Ettersom hypofysetumorer som utskiller veksthormon (GH) noen ganger kan vokse og forårsake alvorlige komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter), er det viktig at alle pasienter monitoreres nøye. Hvis noe tyder på at tumoren vokser, kan alternative prosedyrer være tilrådelig.

Fertile kvinner

Den terapeutiske gevinsten av en reduksjon i GH-nivåer og normalisering av IGF-1-konsentrasjon hos kvinnelige pasienter med akromegali, kan potensielt gjenopprette fertilitet. Fertile kvinnelige pasienter bør om nødvendig rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med oktreotid (se pkt. 4.6).

Tyreoideafunksjon

Tyreoideafunksjon skal monitoreres hos pasienter som får langvarig behandling med oktreotid.

Leverfunksjon

Leverfunksjon skal monitoreres under behandling med oktreotid.

Kardiovaskulære hendelser

Vanlige tilfeller av bradykardi er rapportert (se pkt. 4.8). Dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller midler for å kontrollere væske- og elektrolyttbalanse kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Galleblære-relaterte hendelser

Gallestein er rapportert ved behandling med oktreotid og kan være forbundet med kolecystitt og dilatasjon av gallegangen (se pkt. 4.8). I tillegg er tilfeller av kolangitt rapportert som en komplikasjon av gallesteiner hos pasienter som har fått injeksjoner med oktreotid etter markeds lansering.

Ultralydundersøkelse av galleblæren før og ved omtrent 6- til 12-måneders intervaller under behandling med oktreotid anbefales.

Glukosemetabolisme

På grunn av den hemmende virkningen på GH, glukagon og insulin, kan oktreotid påvirke reguleringen av glukose. Postprandial glukosetoleranse kan bli redusert. Som rapportert for pasienter behandlet med oktreotid subkutant, kan kronisk administrasjon i noen tilfeller forårsake en tilstand med vedvarende hyperglykemi (se pkt. 4.8). Hypoglykemi er også rapportert (se pkt. 4.8).

Insulinbehovet til pasienter som får behandling for diabetes mellitus type 1, kan bli redusert ved administrasjon av oktreotid. Hos personer uten diabetes og personer med diabetes type 2 med delvis intakte insulinreserver kan administrasjon av oktreotid føre til økt forekomst av postprandial glykemi. Det anbefales derfor å monitorere glukosetoleransen og anti-diabetesbehandling (se pkt. 4.8).

Ernæring

Oktreotid kan endre absorpsjon av fett fra mat hos noen pasienter.

Lavt nivå av vitamin B12 og unormale Schillings tester har blitt observert hos noen pasienter som får behandling med oktreotid. Monitorering av vitamin B12-nivå anbefales under behandling med Oczyesa hos pasienter med tidligere vitamin B12-mangel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kardiovaskulære legemidler

Dosejustering av legemidler som har bradykardisk effekt, som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller midler for å kontrollere væske- og elektrolyttbalanse kan være nødvendig ved samtidig administrasjon av Oczyesa (se pkt. 4.4).

Insulin og legemidler for diabetes

Dosejusteringer for insulin og legemidler for diabetes kan være nødvendig ved samtidig administrasjon av oktreotid (se pkt. 4.4).

Bromokriptin

Samtidig administrasjon av oktreotid og bromokriptin øker biotilgjengeligheten av bromokriptin.

Ciklosporin og cimetidin

Det er påvist at oktreotid-injeksjoner reduserer absorpsjon av ciklosporin i tarmen og forsinket absorpsjon av cimetidin.

Erstatningsbehandling med skjoldbruskkjertelhormon

Oktreotid kan påvirke tyreoidfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5). Regelmessig monitorering av tyreoidfunksjonen og klinisk monitorering anbefales derfor ved samtidig erstatningsbehandling med skjoldbruskkjertelhormon, da behandlingen kan føre til ubalanse i skjoldbruskkjertelen.

Effekt på metabolismen av andre legemidler

En begrenset mengde publiserte data indikerer at somatostatinanaloger kan redusere metabolsk clearance av stoffer man vet metaboliseres av cytokrom P450-enzym, noe som kan være forårsaket av GH-suppresjon. Siden det ikke kan utelukkes at oktreotid kan ha denne effekten, bør andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og som har en lav terapeutisk indeks, brukes med forsiktighet (f.eks. kinidin, terfenadin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinnelige pasienter i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon, om nødvendig, under behandling med oktreotid (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er en begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) fra bruk av oktreotid hos gravide kvinner, og i omtrent én tredjedel av tilfellene er utfallet av graviditeten ukjent. Størstedelen av rapportene ble mottatt etter at oktreotid ble lansert på markedet, og mer enn 50 % av eksponerte graviditeter ble rapportert hos pasienter med akromegali. Flest kvinner ble eksponert for oktreotid under første trimester av svangerskapet ved doser som varierte fra 100-1 200 mikrogram/dag med korttidsvirkende subkutan oktreotid eller 10-40 mg/måned med intramuskulært langtidsvirkende oktreotid. Medfødte anomalier ble rapportert hos omtrent 4 % av gravide kvinner der utfallet er kjent. Det er ikke mistanke om et årsaksforhold med oktreotid i disse tilfellene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Oczyesa under graviditet (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om oktreotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på dyr har vist at oktreotid skilles ut i melk hos dyr. Pasienter bør ikke amme under behandling med Oczyesa.

Fertilitet

Det er ukjent om oktreotid har en effekt på fertilitet hos mennesker. Forsinket nedvandring av testiklene ble funnet for hannavkom av hunndyr som ble behandlet under graviditet og laktasjon. Oktreotid reduserte imidlertid ikke fertiliteten hos hannrotter og hunnrotter ved doser opptil 1 mg/kg kroppsvekt per dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oktreotid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør gis beskjed om å utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever svimmelhet, asteni/utmattelse eller hodepine under behandling med Oczyesa (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene med høyest frekvens ved behandling med oktreotid omfatter gastrointestinale sykdommer, nevrologiske sykdommer, sykdommer i lever og galleveier og stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med andre formuleringer av oktreotid var diaré, abdominalsmerter, kvalme, flatulens, hodepine, gallestein, hyperglykemi og forstoppelse. Andre vanlige rapporterte bivirkninger var svimmelhet, lokalisert smerte, galleveisslam, dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen (f.eks. redusert thyreoideastimulerende hormon [TSH], redusert total T4 og redusert fritt T4), løs avføring, redusert glukosetoleranse, oppkast, asteni og hypoglykemi.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, har blitt akkumulert fra kliniske studier av og sikkerhetserfaring etter markedsføring med oktreotid.

Bivirkninger (tabell 1) er rangert under frekvenskategorien. Høyest frekvens først etter følgende konvensjonelle regler: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter alvorlighetsgrad fra høy til lav.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Hemangiom i lever	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni ^a
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylakse ^a Overfølsomhet ^a
Endokrine sykdommer		Hypotyreose ^a Sykdom i skjoldbruskkjertelen (f.eks. redusert TSH, redusert total T4 og redusert fritt T4) ^a		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi ^a	Hypoglykemi ^a Redusert glukosetoleranse ^a Anoreksi ^a	Dehydrering ^a	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet ^a		
Hjertesykdommer		Bradykardi ^a	Takykardi ^a	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné ^a		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter ^a Forstoppelse ^a Flatulens ^a Kvalme ^a Diaré ^a	Abdominal distensjon ^a Dyspepsi ^a Oppkast ^a Steatoré ^a Misfarging av feces ^a		
Sykdommer i lever og galleveier	Gallestein ^a	Kolecystitt Hyperbilirubinemi ^a		Akutt pankreatitt ^a Akutt hepatitt ^a Kolestatisk hepatitt ^a Kolestase ^a Gulsott ^a
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi ^a Pruritus Utslett ^a		Urtikaria ^a
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^b	Asteni		
Undersøkelser		Økte transaminaser ^a		Økte ALP-konsentrasjoner ^a Økt gammaglutamyl-transferase ^a

a Bivirkningene og frekvensene ble fastslått basert på data fra andre legemidler med oktreotid.

b Erytem på injeksjonsstedet, hevelse, masse, pruritus, indurasjon, smerte, noduli, blåmerke, ubehag, utslett, hematom, ødem, parestesi, dermatitt, blødning, inflammasjon, ekstravasjon og hypertrofi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Galleblære-relaterte bivirkninger

Det er påvist at oktreotid hemmer kontraktilitet i galleblæren og reduserer gallesekresjon, noe som kan føre til abnormaliteter i galleblæren og kan medføre komplikasjoner. Hvis gallesteiner forekommer, er de vanligvis asymptomatiske. Symptomatiske gallesteiner må behandles enten ved oppløsning med gallesyre eller ved kirurgisk inngrep.

I ACROINNOVA 1 (studie 1) ble kronisk kolecystitt rapportert av 1 pasient (2,1 %).

I ACROINNOVA 2 (studie 2) ble gallestein rapportert av 6 pasienter (4,4 %), akutt kolecystitt og kolecystitt ble rapportert av 1 pasient (0,7 %) hver.

Gastrointestinale sykdommer

I sjeldne tilfeller kan gastrointestinale bivirkninger minne om akutt intestinal obstruksjon, med progressiv abdominal distensjon, sterke epigastriske smerter, abdominal ømhet og «guarding». Det er kjent at frekvensen av gastrointestinale bivirkninger faller over tid ved fortsatt behandling med oktreotid.

Overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner

Overfølsomhet og allergiske reaksjoner er rapportert fra erfaringer etter markedsføring av

oktreotid. Når disse forekommer, rammer de som oftest huden, sjelden munnen eller luftveiene. Isolerte tilfeller av anafylaktisk sjokk er rapportert.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

De fleste reaksjonene på injeksjonsstedet var forbigående, og milde eller moderate. Ingen av reaksjonene var alvorlige. De hyppigst forekommende reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, noduli på injeksjonsstedet og masse på injeksjonsstedet.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Selv om målt fettutskillelse i feces kan stige, finnes det til dags dato ikke noe belegg for at langtidsbehandling med oktreotid har ført til ernæringsmangler på grunn av malabsorpsjon.

Hjertesykdommer

Bradykardi er en vanlig bivirkning med somatostatinanaloger. EKG-endringer, som forlenget QT-tid, akseforskyvninger, tidlig repolarisering, lav spenning, R/S-transisjon, tidlig R-bølgeprogresjon og uspesifikke ST-T-bølgeforandringer har blitt observert med oktreotid. Noen sammenheng mellom disse hendelsene og oktreotid har ikke blitt fastslått fordi mange av disse pasientene har underliggende hjertesykdom (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Et begrenset antall utilsiktede overdoser med oktreotid-injeksjoner hos voksne og barn er rapportert. Hos voksne varierte dosene fra 2 400-6 000 mikrogram/dag administrert ved kontinuerlig infusjon (100-250 mikrogram/time) eller subkutan (1 000 mikrogram tre ganger om dagen). De uønskede hendelsene var arytmier, hypotensjon, hjertestans, cerebral hypoksi, pankreatitt, leversteatose, diaré, svakhet, letargi, vektnedgang, hepatomegali og laktacidose.

Ingen uventede uønskede hendelser er rapportert hos kreftpasienter som fikk oktreotid subkutan ved doser på 3 000-30 000 mikrogram/dag i delte doser.

Pediatrisk populasjon

Hos barn varierte dosene fra 50-3 000 mikrogram/dag administrert ved kontinuerlig infusjon (2,1-500 mikrogram/time) eller subkutan (50-100 mikrogram). De eneste uønskede hendelsene som ble rapportert, var mild hyperglykemi.

Behandling av overdosering er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB02

Virkningsmekanisme

Oktreotid er et syntetisk oktapeptidderivat av naturlig forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske effekter, men med betydelig lengre virkningstid. Det hemmer patologisk økt sekresjon av veksthormon samt peptider og serotonin produsert i det gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine systemet.

Hos dyr er oktreotid en mer potent hemmer av GH, glukagon og insulinfrigjøring enn hva somatostatin er, med større selektivitet for GH og glukagonsuppresjon.

Hos friske frivillige har oktreotid vist seg å hemme:

- frigjøring av GH stimulert av arginin og av trenings- og insulinindusert hypoglykemi
- postprandial frigjøring av insulin, glukagon, gastrin, andre peptider i GEP-systemet og arginin-stimulert frigjøring av insulin og glukagon
- tyrotropinfrigjørende hormon (TRH)-stimulert frigjøring av tyreoidestimulerende hormon (TSH)

I motsetning til somatostatin hemmer oktreotid GH-sekresjon betydelig mer enn det hemmer insulin, og administrering av oktreotid følges ikke av en «rebound»-hypersekresjon av hormoner (dvs. GH hos pasienter med akromegali).

Farmakodynamiske effekter

Oktreotid reduserer betraktelig og, i mange tilfeller, normaliserer IGF-1 og GH-nivåene hos pasienter med akromegali.

Det er påvist at enkeltdoser med oktreotid gitt subkutan hemmer galleblærens kontraktilitet og reduserer gallesekresjon hos friske frivillige. I kliniske studier var det en markert økt forekomst av gallesteiner eller dannelse av galleveisslam (se pkt. 4.4 og 4.8).

Oktreotid kan forårsake klinisk signifikant suppresjon av TSH (se pkt. 4.4 og 4.8).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til oktreotid ble fastslått i to fase III-studier hos pasienter med akromegali: en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, multisenterstudie (studie 1) og en 52 ukers, åpen, multisenterstudie (studie 2). Pasienter som fullførte studie 1 kunne overføres til studie 2. Pasientene i begge studiene fikk stabil standardbehandling med langtidsvirkende injiserbart oktreotid eller lanreotid ved inklusjonstidspunktet.

Studie 1

Studien inkluderte biokjemisk kontrollerte pasienter som hadde IGF-1-nivåer under eller lik den øvre normalgrensen (ULN; gjennomsnitt av to målinger, justert for alder og kjønn) ved screening. Pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 til å få enten oktreotid eller placebo i 24 uker. Ved baseline var gjennomsnittsalder på pasientene 55 år, 56 % var kvinner og 96 % var hvite.

Primærendepunktet var andelen av respondere, dvs. pasienter med IGF-1-nivåer under eller lik ULN ved slutten av den randomiserte, dobbeltblindede perioden (gjennomsnittet av målinger ved uke 22 og uke 24). Pasienter som seponerte behandlingen eller gikk over til redningsbehandling (rescue medication), ble ansett som ikke-respondere i analysen.

Studie 1 oppfylte det primære endepunktet som var statistisk overlegenhet for oktreotid over placebo (tabell 2). Sentrale sekundære endepunkter ble også oppfylt, inkludert andelen av pasienter som var respondere for både IGF-1 under eller lik ULN og GH under 2,5 mikrog/l.

Tabell 2: Utfall av primært og sentrale sekundære effektendepunkt

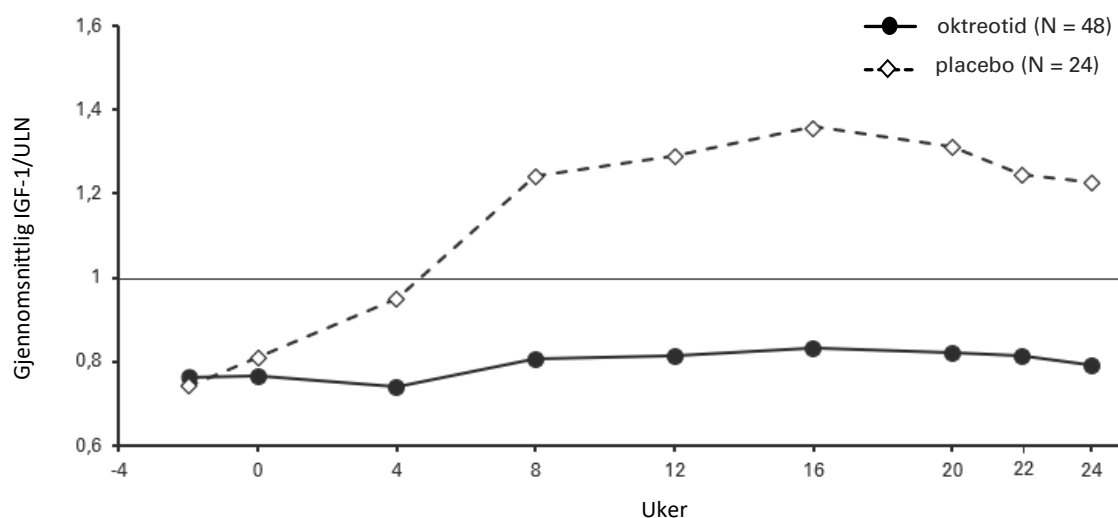
	oktreotid- respondere (N = 48)	placebo- respondere (N = 24)	Forskjell i responstrate for oktreotid- placebo (95 % KI) ^a	p-verdi
Primært effektendepunkt Andel av pasienter med gjennomsnittlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uke 22/24	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3–57,9)	0,0018
Sentralt sekundært effektendepunkt 1 Andel av pasienter med gjennomsnittlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uke 22/24, inkludert pasienter med dosereduksjon ^b	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3–57,9)	0,0018
Sentralt sekundært effektendepunkt 2 Andel av pasienter med gjennomsnittlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN ved uke 22/24 og gjennomsnittlig GH < 2,5 mikrog/l ved uke 24	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8–55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszel-analyseestimat for vanlig risikoforskjell tatt i betraktning tidligere behandling (langtidsvirkende oktreotid eller lanreotid) med 95 % konfidensintervall (KI) og øvre hale-p-verdier.

b Ingen pasienter måtte ha en dosereduksjon i studien.

Gjennomsnittlige IGF-1-nivåer var stabile under ULN hos pasienter som fikk oktreotid og forhøyet over ULN i placeboarmen (figur 1).

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



I en ANCOVA-analyse av endringen fra baseline til gjennomsnittet av IGF-1/ULN i uke 22/24, var minste kvadraters gjennomsnittlige endring fra baseline 0,04 i oktreotid-armen og 0,52 i

placeboarmen. Gjennomsnittsforskjellen mellom behandlingsarmen (placebo) var $-0,48$ (95 % KI: $-0,75, -0,22$). P-verdien var 0,0003.

Median tid til tap av IGF-1-respons ble ikke nådd for pasienter som fikk oktreotid og var 8,4 uker for pasienter i placebo-armen.

Andel av pasienter med GH-nivåer $< 1,0$ mikrog/l ved uke 24 ble vurdert som sekundært endepunkt i studie 1. Andel av pasienter med gjennomsnittlig GH $< 1,0$ mikrog/l ved uke 24 var 59,9 % i oktreotid-armen og 37,5 % i placebo-armen. Forskjellen mellom behandlingsarmene (placebo) var 21,3 % (95 % KI: $-2,6 \%$, 45,1 %). P-verdien var 0,0404.

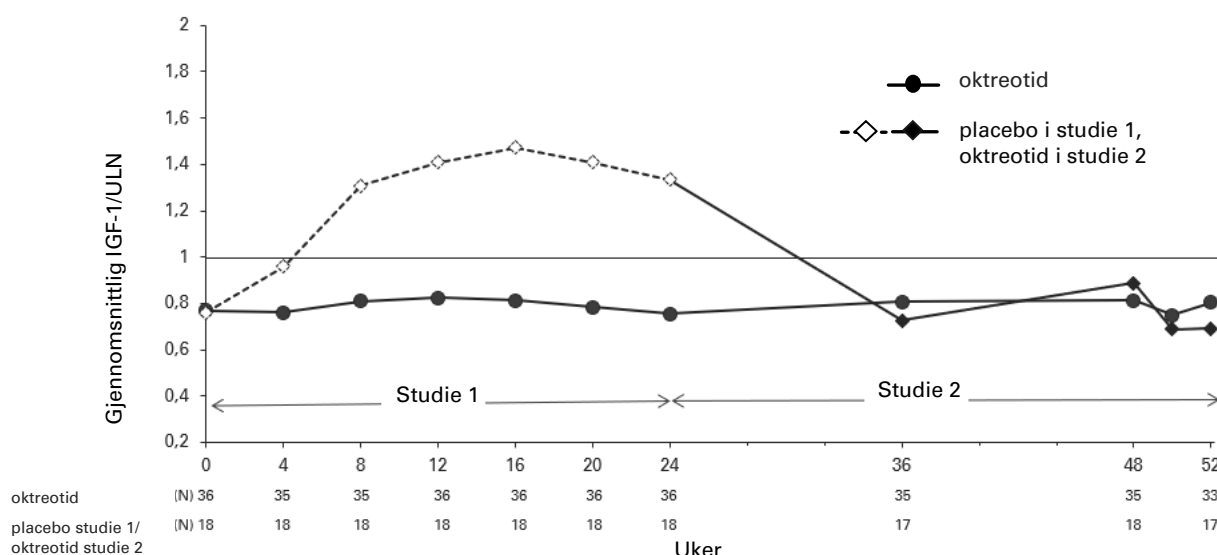
Studie 1 inkluderte flere pasientrapporterte utfall, inkludert spørreskjemaet for livskvalitet hos pasienter med akromegali (AcroQoL) og spørreskjemaet for behandlingstilfredshet med legemiddel (TSQM). Totalskår for AcroQoL og bekvemmelighetsskår for TSQM økte fra baseline (dvs. under behandling med langtidsvirkende oktreotid eller lanreotid) til uke 24 i begge behandlingsarmene, med en større økning i oktreotid-armen enn i placebo-armen. Forskjellene mellom oktreotid og placebo var ikke signifikante.

Studie 2

Langtidssikkerhet og -effekt for oktreotid ble undersøkt hos 135 pasienter med akromegali inkludert i studie 2. Femtifire (54) pasienter var pasienter overført fra studie 1 (36 randomisert til oktreotid og 18 til placebo) og 81 pasienter (både biokjemisk kontrollert og ukontrollert) ble direkte inkludert i studie 2.

For overførte pasienter som fikk oktreotid i studie 1 forble gjennomsnittsverdier for IGF-1 stabile og under $1 \times \text{ULN}$ under 52 ukers behandling med oktreotid. For overførte pasienter som fikk placebo i studie 1, var verdiene tilbake til normalt etter byttet til behandling med oktreotid i studie 2 (figur 23).

Figur 2: Gjennomsnittlig IGF-1/ULN ved langtidsbehandlings for overførte pasienter



N = antall pasienter med evaluerbare data ved det bestemte besøket.

Populasjonsanalyser av effektdata i studie 1 og studie 2

Det ble utviklet en PK/PD-populasjonsmodell som beskriver innvirkningen av oktreotid på IGF-1. Strukturmodellen brukte modellbasert eksponering av oktreotid og var en indirekte responsmodell med legemiddeleffekter på nulteordens produksjonshastighetskonstanten. Legemiddeleffekter av oktreotid ble beskrevet som en inhibitorisk E_{max} -funksjon.

Simuleringer av effekten av oktreotid på IGF-1 ved hjelp av modellen viste en lignende IGF-1-respons for Oczyesa 20 mg gitt hver 4. uke sammenlignet med subkutan korttidsvirkende oktreotid 0,25 mg tre ganger daglig. Sammenlignbare effekter på IGF-1-konsentrasjoner over tid ble dessuten observert for doseringsintervaller fra 3 til 5 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten til oktreotid for Oczyesa var 92–98 % av biotilgjengeligheten til subkutan korttidsvirkende oktreotid, og 4–5 ganger høyere enn for intramuskulært langtidsvirkende oktreotid, uten noen innledende latensperiode.

Maksimal konsentrasjon av oktreotid ble nådd i løpet av ca. 4 timer etter dosering. Deretter sank konsentrasjonen av oktreotid sakte med en halveringstid på 9 til 12 dager.

Sammenlignbar eksponering ble oppnådd med Oczyesa injisert subkutan i abdomen, lår eller sete.

Farmakokinetisk steady-state ble oppnådd innen den tredje injeksjonen med Oczyesa gitt hver 4. uke. Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering var gjennomsnittlig konsentrasjon av oktreotid ved steady-state 3,1 ng/ml, likt subkutan korttidsvirkende oktreotid gitt ved en dose på 0,25 mg injisert 3 ganger daglig (3,2 ng/ml), men med mindre daglig variasjon.

Distribusjon

Ifølge data hentet fra injeksjon av subkutan korttidsvirkende oktreotid er distribusjonsvolumet 0,27 l/kg. Plasmaproteinbinding utgjør 65 %. Mengde oktreotid bundet til blodceller er minimal.

Eliminasjon

Ifølge data hentet fra injeksjon av subkutan korttidsvirkende oktreotid blir det meste av peptidet eliminert via feces, mens omtrent 32 % av dosen utskilles uforandret i urinen.

Totalclearance i kroppen er 160 ml/min.

Oczyesa viser en absorpsjonsratebegrenset eliminasjon av oktreotid med en tilsynelatende terminal halveringstid på 217 til 279 timer (9 til 12 dager).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen betydelig effekt av alder (variasjonsbredde: 18–83 år) på farmakokinetikken til oktreotid ble funnet med oktreotid.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen signifikant effekt av kreatininclearance (CLCR) på clearance av oktreotid ble funnet ved analyser av 191 studiedeltakere med normal nyrefunksjon (CLCR $\geq$ 90 ml/min), 24 med lett nedsatt nyrefunksjon (CLCR 60–89 ml/min) og 1 pasient med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLCR 30–59 ml/min).

Nedsatt nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på total eksponering (AUC) med subkutan korttidsvirkende oktreotid.

Nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonskapasiteten kan være redusert hos pasienter med levercirrhose, men ikke hos pasienter med fettlever sykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Undersøkelser av akutt toksisitet og toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksikologi av oktreotidacetat utført på dyr påviste ingen spesifikke bekymringer for sikkerhet hos mennesker.

Reproduksjonsstudier av oktreotid utført på dyr ga ingen holdepunkter for teratogene effekter, embryo/føtale effekter eller andre reproduksjonseffekter forårsaket av oktreotid ved doseringer hos mordyret/fardyret på opptil 1 mg/kg/dag. Noe forsinket fysiologisk vekst ble bemerket hos avkommet til rotter. Dette var av forbigående art og ble tilskrevet GH-hemming forårsaket av for stor farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Ingen spesifikke studier ble gjennomført hos juvenile rotter. I pre- og postnatale utviklingsstudier ble det observert redusert vekst og modning i første filialgenerasjons (F1) avkom av hunndyr som ble gitt oktreotid under hele drektigheten og laktasjonsperioden. Forsinket nedvandring av testiklene ble observert hos F1-hannavkom, men fertiliteten av de berørte F1-hanndyrene forble normal. De tidligere nevnte observasjonene var følgelig av forbigående art og ansett å være en konsekvens av GH-hemming.

Karsinogenisitet / kronisk toksisitet

Ingen karsinogenisitetsstudier er gjennomført med oktreotidhydroklorid. Hos rotter som fikk oktreotidacetat ved daglige subkutane doser på opptil 1,25 mg/kg kroppsvekt ble fibrosarkomer observert, hovedsakelig hos et antall hanndyr, ved det subkutane injeksjonsstedet etter 52, 104 og 113/116 uker. Lokale tumorer forekom også hos rotter i kontrollgruppen, men utviklingen av disse tumorene ble tilskrevet ustrukturert fibroplasi fremkalt av vedvarende irritanteffekter ved injeksjonsstedet, forsterket av vehikkel som inneholdt sur melkesyre / mannitol. Denne ikke-spesifikke vevsreaksjonen så ut til å være spesifikk for rotter. Neoplastiske lesjoner ble ikke observert hverken hos mus som fikk daglige subkutane injeksjoner med oktreotid ved doser opptil 2 mg/kg i 98 uker, eller hos hunder som ble behandlet med daglige subkutane doser med oktreotid i 52 uker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Glyseroldioleat
Fosfatidylkolin fra soyabønner
Etanol, vannfritt
Propylenglykol (E1520)
Edetinsyre
Etanolamin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot oksygen og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml ferdigfylt penn leveres som enkeltdose, steril sprøyte klar til bruk (glass, type I) med stempelpropp (brombutylgummi med fluorpolymerbelegg), en ikke-synlig kanyle (22 gauge) og en beskyttelseshette med kanylebeskyttelse (syntetisk gummi), montert i en autoinjektor.

Den ferdigfylte pennen ligger i en forseglet omslagspose av aluminium. Pakken inneholder en liten hvit beholder, inkludert kun for oppbevaringsformål.

Pakningsstørrelse: 1 ferdigfylt enkeltdose penn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk

Kun til engangsbruk (Oczyesa ferdigfylt penn skal ikke gjenbrukes).

Bruk ikke hvis Oczyesa ferdigfylt penn ser ut til å være skadet.

Bruk ikke hvis emballasjen (esken og omslagsposen) eller forseglingen er skadet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler eller hvis det er uklart.

For komplette instruksjoner for bruk, se pakningsvedlegget.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1938/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR DEN FERDIGFYLTE PENNEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Oczyesa 20 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
oktreotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt penn med 1 ml inneholder oktreotidhydroklorid tilsvarende 20 mg oktreotid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: glyseroldioleat, fosfatidylkolin fra soyabønner, vannfritt etanol, E1520, edetinsyre, etanolamin. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot oksygen og lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE- 224 84 Lund
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1938/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Oczyesa 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

POSE OG FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oczyesa 20 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
oktreotid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg = 1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Oczyesa 20 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn oktreotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Oczyesa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Oczyesa
3. Hvordan du bruker Oczyesa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Oczyesa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Oczyesa er og hva det brukes mot

Oczyesa inneholder virkestoffet oktreotid. Oktreotid er en syntetisk form for somatostatin, et naturlig stoff som finnes i kroppen hos mennesker, og som kontrollerer frigjøring av menneskelig veksthormon. Oktreotid virker på samme måte som somatostatin, men virkningen varer lenger og må derfor ikke tas like ofte.

Oczyesa brukes til vedlikeholdsbehandling hos voksne med akromegali, en tilstand der kroppen produserer for mye veksthormon. Det brukes hos pasienter som allerede har vist å ha nytte av legemidler som somatostatin.

Vanligvis regulerer veksthormon vekst av vev, organer og bein. Hos personer med akromegali fører en overproduksjon av veksthormon (vanligvis fra en godartet svulst i hypofysen) til at bein og visse vev øker i størrelse, og fører til symptomer som hodepine, for mye svette, nummenhet i hender og føtter, tretthet og leddsmerter. Behandling med Oczyesa kan bidra til å lindre symptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Oczyesa

Bruk ikke Oczyesa

- dersom du er allergisk overfor oktreotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Oczyesa, eller under behandling dersom du har:

- **problemer med hjertet** siden legemidlet kan påvirke hjerterytmen og hvor regelmessig hjertet slår.
- **problemer med galleblæren** siden langvarig bruk av Oczyesa kan føre til gallesteiner.
- **diabetes** siden Oczyesa kan påvirke blodsukkeret ditt. Vedvarende økt blodsukker kan forekomme ved langtidsbruk. Lavt blodsukker er også rapportert. Legen kan derfor ha anbefalt at du følger med på blodsukkeret ditt og diabetesbehandlingen.

Hvis du har diabetes type 1 og du blir behandlet med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosene mens du blir behandlet med Oczyesa.

- noensinne hatt **vitamin B12-mangel**. Siden dette legemidlet kan redusere vitamin B12 i blodet, kan legen ønske å regelmessig undersøke vitamin B12 i blodet ditt mens du blir behandlet med Oczyesa.

Overvåkning under behandling

Svulster i hypofysen som overproduserer veksthormon og fører til akromegali, blir noen ganger større og forårsaker alvorlige komplikasjoner som synsproblemer. Det er viktig at du blir fulgt opp for svulstvekst mens du bruker Oczyesa. Hvis noe tyder på at svulsten vokser, kan det være at legen foreskriver en annen behandling.

Legen vil regelmessig undersøke leverfunksjonen din under behandlingen, og vil også undersøke funksjonen til skjoldbruskkjertelen dersom du blir behandlet med Oczyesa over en lang periode.

Barn og ungdom

Oczyesa anbefales ikke hos barn og ungdommer under 18 år. Sikkerheten og nytten av dette legemidlet er ikke kjent i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Oczyesa

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege hvis du bruker noen av følgende legemidler, siden virkningen eller bivirkningene kan forandres når de tas sammen med Oczyesa. Hvis du tar noen av disse legemidlene, er det mulig at legen må justere dosene av legemidlene:

- legemidler kalt betablokkere (f.eks. atenolol, metoprolol) og kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, verapamil), brukt for å behandle høyt blodtrykk eller hjertesykdommer;
- legemidler for å kontrollere væske- og elektrolyttbalansen;
- insulin eller andre legemidler for å behandle diabetes;
- kinidin: et legemiddel for å behandle uregelmessig hjerterytme;
- terfenadin: et legemiddel for å behandle allergiske tilstander;
- ciklosporin: et legemiddel mot avstøtning av transplantat, og for å behandle alvorlige hudsykdommer og alvorlig øye- og leddbetennelse.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid, skal bruk av Oczyesa unngås.

Det er ikke kjent om Oczyesa skilles ut i morsmelk. Du må ikke amme mens du bruker Oczyesa.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Oczyesa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Unngå å kjøre eller bruke maskiner hvis reaksjonsevnen din er redusert på grunn av bivirkninger som svimmelhet, kraftløshet (asteni) eller hodepine.

Oczyesa inneholder alkohol

Dette legemidlet inneholder 63 mg alkohol (etanol) i hver doseenheter, som tilsvarer 63 mg/1 ml (6,5 % v/v). Mengden i 1 dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 2 ml øl eller 1 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

3. Hvordan du bruker Oczyesa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 20 mg hver 4. uke. Oczyesa kan gis opptil 1 uke før eller 1 uke etter den planlagte 4-ukers dosen ved spesielle forhold (f.eks. glemt dose, manglende etterlevelse av behandling osv.).

Dersom du går over fra en annen behandling med oktreotid eller lanreotid, bør første dose med Oczyesa gis ved slutten av forrige behandlings daglige eller månedlige doseringsintervall.

Legen vil regelmessig vurdere hvor god virkning behandlingen har for deg når det gjelder IGF-1 og symptomkontroll. Dersom kontroll ikke kan opprettholdes eller du ikke tåler legemidlet, kan du bli gitt en annen somatostatin-analog.

Oczyesa settes som en enkelt injeksjon under huden (subkutan (s.c.)) i mage, lår eller sete. Injeksjonen skal ikke gis i andre områder på kroppen. Når de månedlige injeksjonene gis, er det viktig at stedet der injeksjonen settes, byttes hver gang. Du kan få flere injeksjoner i samme område, men hver injeksjon må settes på et nytt sted.

Du skal få opplæring i hvordan du injiserer Oczyesa på riktig måte. Les «Instruksjoner for bruk» for den ferdigfylte pennen nøye før du bruker Oczyesa.

Detaljerte instruksjoner om hvordan du skal bruke Oczyesa, finner du på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Oczyesa

Dersom du tar for mye av Oczyesa, må du umiddelbart kontakte legen. Symptomene på en overdose er: unormale eller uregelmessige hjerteslag, lavt blodtrykk, hjertestans (hjertet slutter å slå), redusert tilførsel av oksygen til hjernen, sterk smerte i øvre del av magen, gul hud og øyne, kvalme, tap på appetitt, diaré, svakhet, tretthet, mangel på energi, vekttap, forstørret lever, ubehag og høy konsentrasjon av melkesyre i blodet.

Dersom du har glemt å ta Oczyesa

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Administrer neste dose med en gang, når du blir klar over det.

Dersom du avbryter behandling med Oczyesa

Ikke slutt å bruke dette legemidlet uten å først diskutere det med legen. Dersom du avbryter behandling med Oczyesa, kan symptomene for akromegali komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Snakk med lege umiddelbart dersom du får noe av følgende:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Gallestein (kolelittiasis), som fører til plutselige ryggsmarter
- Høyt blodsukker (hyperglykemi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreose) med tretthet, vektøkning og endringer i hud og hår
- Endringer i skjoldbruskkjertelfunksjon (sykdom i skjoldbruskkjertelen), målt ved blodprøver
- Betennelse i galleblæren (kolecystitt); symptomer kan omfatte smerter i den øvre delen av magen på høyre side, feber, kvalme
- Lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Tilstand der kroppen har vansker med å vedlikeholde normalt blodsukker (nedsatt glukosetoleranse)
- Langsom hjerterytme (bradykardi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Ikke-aggressiv svulst av blodkar i leveren
- Dehydrering; symptomer kan omfatte tørste, lav urinproduksjon, mørk urin, tørr rødmende hud
- Rask hjerterytme (takykardi)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner), inkludert hudutslett
- En plutselig, allergisk reaksjon (anafylakse) som kan føre til svelge- eller pustevansker, hevelse og prikking, eventuelt med blodtrykksfall og svimmelhet eller tap av bevissthet
- En betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt); symptomer kan omfatte plutselig innsettende smerter i øvre del av magen, kvalme, oppkast, diaré
- Redusert galleflyt fra leveren på grunn av en blokkering (kolestase)
- Leverbetennelse (hepatitt, kolestatisk hepatitt); symptomer kan omfatte kvalme, oppkast, mangel på appetitt, generell uvelhet, kløe, lys urin
- Gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- Lavt antall blodplater, komponenter som hjelper blodet å levre seg (trombocytopeni), som kan føre til blødninger og blåmerker.

Andre mulige bivirkninger

Snakk med lege eller apotek dersom du legger merke til noen av bivirkningene listet opp nedenfor. De er vanligvis milde og pleier å gå over etterhvert som behandlingen fortsetter.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Magesmerter
- Forstoppelse
- Kvalme
- Diaré
- Luft i magen (flatulens)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Svakheter
- Pustevansker (dyspné)
- Dårlig fordøyelse (dyspepsi)
- Ubehag eller oppblåsthet eller utspilt mage (abdominal distensjon)
- Oppkast
- For mye fett i avføringen (fettdiaré)
- Misfarget avføring
- Mangel på appetitt (anoreksi)
- Økt konsentrasjon av bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi), et avfallsprodukt fra nedbrytning av røde blodlegemer
- Økte konsentrasjoner av leverenzymmer (økte transaminaser)
- Hårtap (alopesi)

- Kløe (pruritus)
- Utslett
- Leddsmerter (artralgi)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Utslett med kløe (urtikaria)
- Økte konsentrasjoner av leverenzymmer (alkalisk fosfatase, gammaglutamyltransferase) i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Oczyesa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og etiketten til den ferdigfylte pennen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot oksygen og lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler eller hvis det er uklart.

Oczyesa er kun til engangsbruk. Alle brukte ferdigfylte penner skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Oczyesa

- Virkestoff er oktreotidhydroklorid tilsvarende 20 mg oktreotid. Hver ferdigfylt penn har et volum på 1 ml og inneholder 20 mg oktreotid.
- Andre innholdsstoffer er glyseroldioleat, fosfatidylkolin fra soyabønner, vannfritt etanol (se også avsnitt 2 «Oczyesa inneholder alkohol»), propylenglykol (E1520), edetinsyre, etanolamin.

Hvordan Oczyesa ser ut og innholdet i pakningen

Oczyesa er en depotinjeksjonsvæske, oppløsning. Hver ferdigfylt penn inneholder en gulaktig til gul, klar væske.

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt penn med propp, en ikke-synlig kanyle med en beskyttelseshette og kanylebeskyttelse, montert i en autoinjektor.

Den ferdigfylte pennen ligger i en forseglet omslagspose av aluminium. Pakken inneholder en liten hvit beholder, inkludert kun for oppbevaringsformål.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

INSTRUKSJONER FOR BRUK**Oczyesa 20 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**
oktreotid

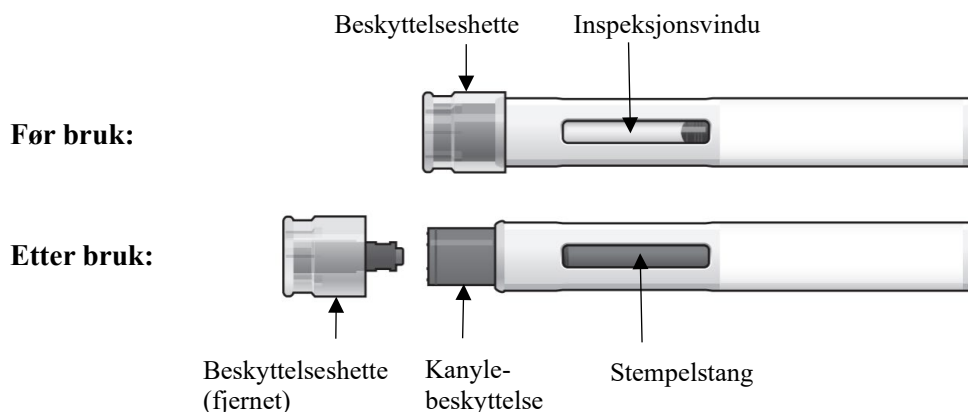
Engangsbruk
ferdigfylt penn
Subkutan bruk

Instruksjoner for bruk inneholder informasjon om hvordan du bruker Oczyesa.

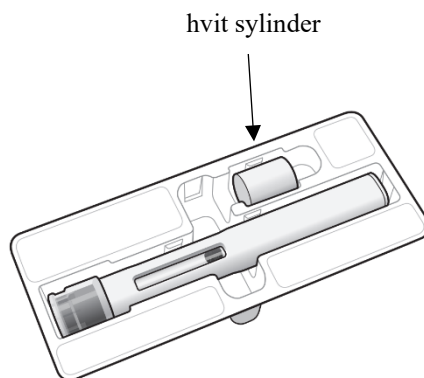
Les instruksjonene for bruk **fra begynnelse til slutt** før du bruker Oczyesa ferdigfylt penn. Ta vare på instruksjonene for bruk, da du kan få behov for å lese dem igjen senere.

Du skal ikke sette injeksjon på deg selv eller andre personer før du har blitt vist hvordan du skal bruke Oczyesa ferdigfylt penn. Helsepersonell vil vise deg eller omsorgspersonen din hvordan du skal klargjøre og injisere en dose med dette legemidlet før du prøver å gjøre det for første gang. Kontakt helsepersonell hvis du har spørsmål.

Delene i Oczyesa ferdigfylt penn før og etter bruk



Merk: Pakningen inneholder en liten hvit beholder, inkludert kun for oppbevaringsformål. **Skal ikke fjernes!**



Viktig informasjon om hva du må vite før du injiserer dette legemidlet

- **Kun til engangsbruk** (Oczyesa ferdigfylt penn skal ikke gjenbrukes).
- **Kun til subkutan injeksjon** (injiseres direkte inn i fettlaget under huden).
- **Skal ikke injiseres** inn i blodet (intravaskulært), inn i hudlaget (intradermalt) eller inn i muskelen (intramuskulært).
- **Ikke bruk** dette legemidlet etter **utløpsdatoen** som er angitt på esken, posen eller etiketten på den ferdigfylte pennen.
- **Ikke bruk** hvis den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.
- **Ikke bruk** hvis emballasjen (esken og posen) eller forseglingen er skadet.
- **Ikke fjern** beskyttelseshetten før du er klar til å injisere.

Oppbevaring av Oczyesa ferdigfylt penn

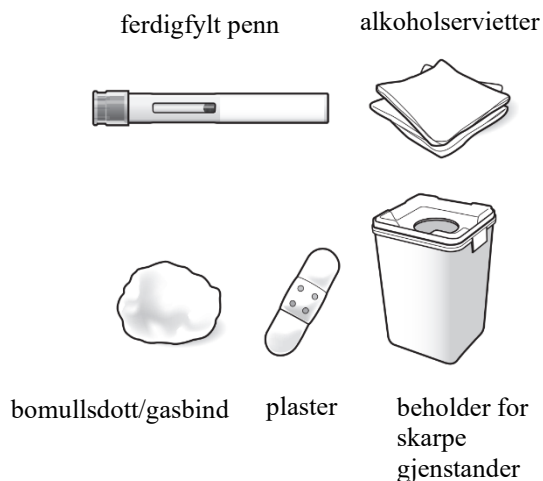
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot oksygen og lys.
- **Skal ikke** oppbevares i kjøleskap.
- **Oppbevar Oczyesa utilgjengelig for barn.**

Klargjøring for injeksjon av Oczyesa

Trinn 1. Hent utstyret

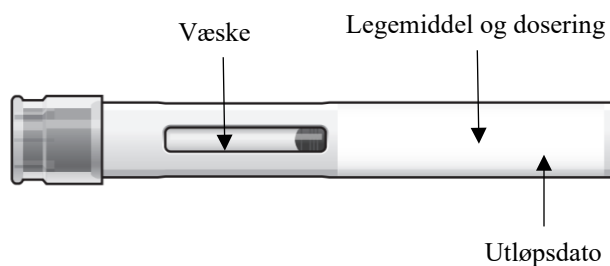
Plasser alt utstyret du trenger til injeksjonen på en ren, jevn overflate:

- Oczyesa ferdigfylt penn
- alkoholserviett (følger ikke med)
- bomullsdott eller gasbind (følger ikke med)
- plaster (følger ikke med)
- en beholder for skarpe gjenstander (følger ikke med) (se trinn 10)



Trinn 2. Undersøk visuelt Oczyesa ferdigfylt penn

- Ta ut posen fra pappesken. Åpne posen og ta ut den ferdigfylte pennen.
- Sjekk etiketten for å være sikker på at du har rett legemiddel.
- Sjekk **utløpsdatoen** angitt på etiketten på esken, posen eller på den ferdigfylte pennen. Bruk ikke Oczyesa ferdigfylt penn hvis utløpsdatoen er utgått.
- Sjekk at **væsken er gulaktig til gul og klar**. Det er mulig du ser en luftboble. Dette er normalt.
- **Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler eller hvis det er uklart.**



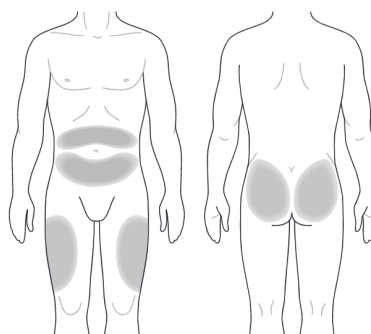
Trinn 3. Vask hendene

- Vask hendene grundig med såpe og vann. Tørk hendene til de er helt tørre.



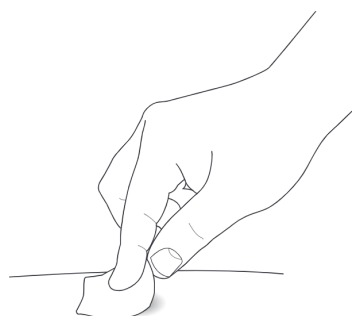
Trinn 4. Velg injeksjonssted

- Velg et injeksjonssted (mage, lår eller sete). Velg et injeksjonssted i injeksjonsområdet der det er nok fettvev (subkutan). Hvert injeksjonsområde kan ha flere injeksjonssteder.
- Du kan trenge hjelp fra noen som har fått opplæring i hvordan man skal sette injeksjonen hvis du ikke kan nå visse injeksjonsområder.
- Du **skal ikke** sette injeksjonen i hud som er øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Du **skal ikke** sette injeksjonen i et nylig brukt injeksjonssted i det valgte injeksjonsområdet.
- Du **skal ikke** sette injeksjonen innen et 5 cm område rundt navlen.



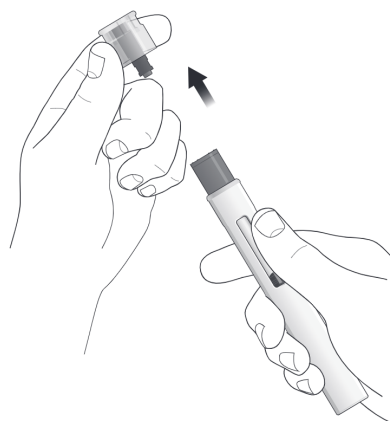
Trinn 5. Rens injeksjonssted

- Rens injeksjonsstedet med en alkoholserviett.
- La injeksjonsstedet lufttørke før du setter injeksjonen.
- Du **skal ikke** berøre det rensede området igjen før injeksjonen.



Trinn 6. Fjern og kast beskyttelseshetten

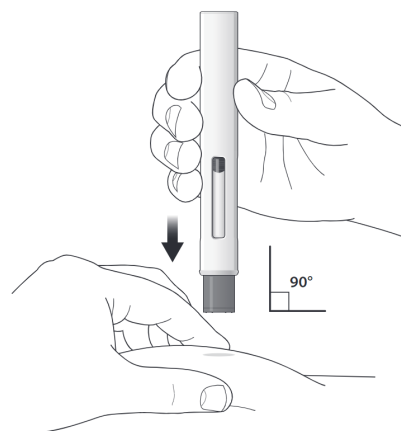
- Hold Oczyesa ferdigfylt penn med en hånd slik at den peker opp. Med den andre hånden drar du beskyttelseshetten rett av. Det kan kreve litt kraft å fjerne den. Ikke bøy eller vri hetten.
- **Ikke sett hetten på igjen.** Kast beskyttelseshetten umiddelbart.
- Det er mulig du ser en væskedråpe ytterst på kanylen. Dette er normalt.
- Du **skal ikke** ta eller trykke på kanylebeskyttelsen. Dette kan aktivere den ferdigfylte pennen.



Injisere Oczyesa

Trinn 7. Gjør deg klar til å sette injeksjonen

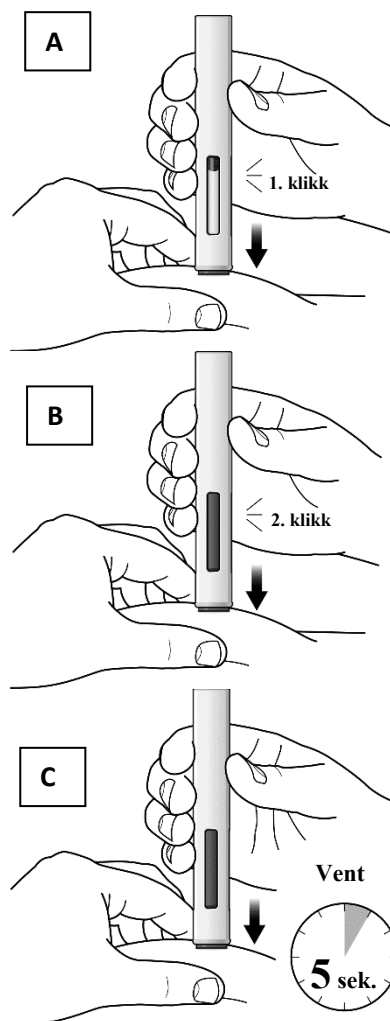
- Klem sammen og hold huden ved injeksjonsstedet mellom tommelen og fingrene. **Hold den sammenklemt huden til injeksjonen er fullført.**
- Med den andre hånden holder du den ferdigfylte pennen slik at du kan se inspeksjonsvinduet.
- Plasser den ferdigfylte pennen vertikalt (i en vinkel på 90 °) og flatt mot huden.



Trinn 8. Sett injeksjonen

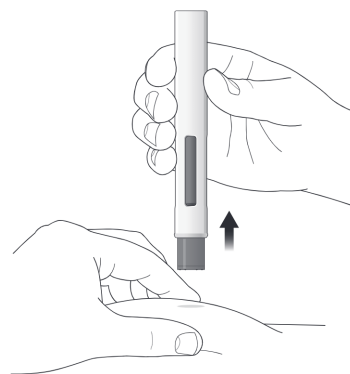
Injiser Oczyesa ved å følge trinnene i figur A, B og C.

- Trykk den ferdigfylte pennen helt ned og hold den ferdigfylte pennen mot huden. Dette vil få kanylebeskyttelsen til å gli opp og inn i den ferdigfylte pennen.
- Du vil høre et **første klikk** som varsler deg om at injeksjonen har startet.
- Stempelstangen vil forflytte seg ned gjennom inspeksjonsvinduet.
- Fortsett å **holde** den ferdigfylte pennen ned.
- Når du hører det **andre klikket**, fortsetter du å holde den ferdigfylte pennen nede i **5 ekstra sekunder**.
- Sjekk at hele stempelstangen kan ses i inspeksjonsvinduet.



Trinn 9. Trekk ut Oczyesa ferdigfylt penn

- Trekk ut den ferdigfylte pennen fra huden. Injeksjonen er nå fullført, og du kan slippe den sammenklemt huden.
- Kanylen forblir gjemt av kanylebeskyttelsen for å beskytte mot nålestikkskade.
- Det er mulig det er en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt. Bruk en bomullsdott eller gasbind på området og ta på et plaster om nødvendig.
- Du **skal ikke** gni på injeksjonsstedet.



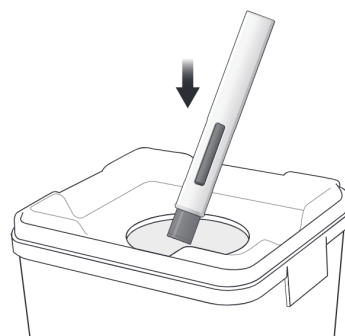
Kast Oczyesa ferdigfylt penn

Trinn 10. Kast Oczyesa ferdigfylt penn

Kast (destruer) den brukte Oczyesa ferdigfylte pennen i en stikksikker beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Du **skal ikke** kaste (kassere) Oczyesa ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



Vedlegg IV

Konklusjoner vedrørende likhet og unntak fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Likhet**

CHMP mener at Oczyesa er lik et allerede godkjent legemiddel mot sjeldne sykdommer, i henhold til artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

- **Unntak**

CHMP mener at i henhold til artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 gjelder følgende unntak nedfelt i artikkel 8.3 i samme forordning. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR):

innehaveren av markedsføringstillatelsen for Mycapssa er ikke i stand til å levere tilstrekkelige mengder av legemidlet.