

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octreotide ratiopharm 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten
Octreotide ratiopharm 20 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten
Octreotide ratiopharm 30 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 10 mg oktreotidia.
Yksi injektiopullo sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 20 mg oktreotidia.
Yksi injektiopullo sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 30 mg oktreotidia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.
Kuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe, ilman vieraita partikkeleita.
Liuotin: kirkas, väritön ja käytännöllisesti katsoen hiukkaseton liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akromegalian hoito potilailla, joilla leikkaushoito ei ole asianmukaista tai se ei tehoa, tai väliaikaisena hoitona, kunnes sädehoidon täysi teho tulee esiin (ks. kohta 4.2).

Toiminnallisiin gastroenteropankreaattisiin endokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito potilailla, joilla on esim. karsinoidikasvain ja karsinoidioireyhtymän piirteitä (ks. kohta 5.1).

Pitkälle edenneiden neuroendokriinisten kasvainten hoito, jos kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta tai sen primaarisijainti on tuntematon, mutta keskisuolen ulkopuolinen primaarisijainti on suljettu pois.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito:

- kun erityis ei ole normalisoitunut leikkauksen ja/tai sädehoidon jälkeen
- potilailla, joille leikkaus ei sovi
- sädehoitoa saavilla potilailla, kunnes sädehoidolla saavutetaan riittävä teho.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akromegalia

On suositeltavaa aloittaa hoito antamalla 20 mg Octreotide ratiopharm -valmistetta 4 viikon välein 3 kuukauden ajan. Jos potilasta on hoidettu ihon alle annettavalla oktreotidilla, Octreotide ratiopharm -hoito voidaan aloittaa viimeistä ihon alle annettua oktreotidiannosta seuraavana päivänä. Myöhempien annosmuutosten on perustuttava kasvuhormonin (GH) ja insuliinin kaltaisen kasvutekijä I:n/somatomeidiini C:n (IGF-1) pitoisuuksiin seerumissa sekä kliinisiin oireisiin.

Jos potilaan kliinisiä oireita ja biokemiallisia parametreja (GH, IGF-1) ei saada täysin hallintaan tämän 3 kuukauden jakson aikana (GH-pitoisuus edelleen yli 2,5 mikrog/l), annosta voidaan suurentaa 30 milligrammaan 4 viikon välein. Mikäli GH- ja IGF-1-pitoisuuksia ja/tai oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan, kun 30 mg:n annosta on käytetty 3 kuukauden ajan, annos voidaan suurentaa 40 milligrammaan 4 viikon välein.

Jos potilaan GH-pitoisuus on johdonmukaisesti alle 1 mikrog/l, seerumin IGF-1-pitoisuus on normalisoitunut, ja suurin osa akromegalian korjautuvista oireista ja löydöksistä on hävinnyt, kun potilasta on hoidettu 3 kuukauden ajan 20 mg:n annoksella, hänelle voidaan antaa 10 mg Octreotide ratiopharm -valmistetta 4 viikon välein. Etenkin tässä potilasryhmässä on kuitenkin suositeltavaa seurata tarkoin, pysyvätkö seerumin GH- ja IGF-1-pitoisuudet sekä kliiniset oireet ja löydökset asianmukaisesti hallinnassa kyseisellä, pienellä Octreotide ratiopharm -annoksella.

Jos potilas saa vakaa-annoksista Octreotide ratiopharm -hoitoa, GH- ja IGF-1-pitoisuudet on määritettävä 6 kuukauden välein.

Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

Toiminnallisiin gastroenteropankreaattisiin neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito

On suositeltavaa aloittaa hoito antamalla 20 mg Octreotide ratiopharm -valmistetta 4 viikon välein. Jos potilasta on hoidettu ihon alle annettavalla oktreotidivalmisteella, ihon alle annettavaa hoitoa jatketaan aiemmalla tehokkaalla annostuksella 2 viikon ajan ensimmäisen Octreotide ratiopharm -injektion jälkeen.

Jos potilaan oireet ja biomarkeriarvot ovat hyvin hallinnassa 3 hoitokuukauden jälkeen, annosta voidaan pienentää 10 milligrammaan Octreotide ratiopharm -valmistetta 4 viikon välein.

Jos potilaan oireet ovat vain osittain hallinnassa 3 hoitokuukauden jälkeen, annosta voidaan suurentaa 30 milligrammaan Octreotide ratiopharm -valmistetta 4 viikon välein.

Päivinä, joina gastroenteropankreaattisiin kasvaimiin liittyvät oireet saattavat voimistua Octreotide ratiopharm -hoidon aikana, on suositeltavaa antaa lisäksi oktreotidia ihon alle ennen Octreotide ratiopharm -hoitoa käytetyllä annoksella. Ilmiötä voi esiintyä etenkin ensimmäisten 2 hoitokuukauden aikana, kunnes oktreotidin hoitopitoisuudet saavutetaan.

Pitkälle edenneiden neuroendokriinisten kasvainten hoito, jos kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta tai sen primaarisijainti on tuntematon mutta keskisuolen ulkopuolinen primaarisijainti on suljettu pois

Suosittelava Octreotide ratiopharm -annos on 30 mg 4 viikon välein (ks. kohta 5.1). Kasvaimen kasvun hillitsemiseen käytettävää Octreotide ratiopharm -hoitoa on jatkettava, ellei kasvain ole edennyt.

Tyreotropiinia erittävien adenoomien hoito

Octreotide ratiopharm -hoito aloitetaan antamalla 20 mg:n annoksia 4 viikon välein 3 kuukauden ajan ennen kuin annosmuutoksia harkitaan. Tämän jälkeen annosta muutetaan tyreotropiini- ja kilpirauhashormonivasteen perusteella.

Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut oktreotidin kokonaisaltistukseen (AUC) ihon alle annettavaa oktreotidia käytettäessä. Octreotide ratiopharm -annosta ei siis tarvitse muuttaa.

Käyttö maksan vajaatoimintapotilailla

Tutkimuksessa, jossa oktreotidia annettiin ihon alle ja laskimoon, todettiin, että lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla mutta ei rasvamaksapotilailla. Tietyissä tapauksissa annosmuutokset voivat olla tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Tutkimuksessa, jossa oktreotidia annettiin ihon alle, annosta ei tarvinnut muuttaa ≥ 65 -vuotiailla tutkittavilla. Octreotide ratiopharm -annosta ei siis tarvitse muuttaa tässä potilasryhmässä.

Käyttö lapsilla

Octreotide ratiopharm -valmisteen käytöstä lapsilla on niukasti kokemusta.

Antotapa

Octreotide ratiopharm voidaan antaa vain injektiona syvälle lihakseen. Toistuvat syvät injektiot on annettava vuorotellen vasempaan ja oikeaan pakaralihakseen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Kasvuhormonipitoisuuksien pienenemisen ja IGF-1-pitoisuuksien normalisoitumisen suotuisa terapeutinen vaikutus voi johtaa akromegaliaa sairastavan naisen hedelmällisyyden palautumiseen. Naispotilaita, jotka voivat saada lapsia, on tarvittaessa kehoitettava käyttämään tarvittaessa riittävää ehkäisyä oktreotidihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Kilpirauhastoimintaa on seurattava pitkäaikaisen oktreotidihoidon yhteydessä.

Maksan toimintaa on seurattava oktreotidihoidon aikana.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät tapahtumat

Bradykardiaa on ilmoitettu yleisesti. Esimerkiksi beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden annosta on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

Sappirakko ja siihen liittyvät tapahtumat

Sappikivet ovat hyvin tavallinen haittavaikutus oktreotidihoidon yhteydessä, ja siihen voi liittyä kolekystiittiä ja sappitiehyiden laajenemista (ks. kohta 4.8).

Sappirakon ultraäänitutkimus ennen oktreotidihoidon aloittamista ja noin 6 kuukauden välein depotinjektiohoidon aikana on suositeltavaa.

Glukoosimetabolia

Octreotide ratiopharm estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin vapautumista ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Aterianjälkeinen glukoosinsieto voi heikentyä. Joillakin ihon alle annettavaa oktreotidihoidoa saaneilla potilailla on joissakin tapauksissa ilmoitettu pitkittynyttä hyperglykemiaa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Myös hypoglykemiaa on ilmoitettu.

Tyypin 1 diabetespotilailla Octreotide ratiopharm vaikuttaa todennäköisesti glukoosipitoisuuksien säätelyyn, ja insuliinin tarve saattaa vähentyä. Ei-diabeetikoilla ja tyypin 2 diabetespotilailla, joilla on osittain säilyneet insuliinireservit, oktreotidin anto ihon alle voi suurentaa aterianjälkeistä veren glukoosipitoisuutta. Glukoosinsiedon ja diabeteshoidon seuranta on siten suositeltavaa.

Insulinoomapotilailla oktreotidi voi syventää hypoglykemiaa ja pidentää sen kestoa. Tämä johtuu siitä, että oktreotidi estää kasvuhormonin ja glukagonin eritystä suhteessa voimakkaammin kuin insuliinieritystä sekä siitä, että sen insuliinieritystä estävä vaikutus on lyhytkestoisempi. Näiden potilaiden vointia on seurattava tarkoin.

Ravitsemus

Oktreotidi voi joillakin potilailla vaikuttaa ravinnon rasvojen imeytymiseen.

Joillakin oktreotidihoidosta saavilla potilailla on todettu B12-vitamiinipitoisuuksien pienenemistä ja poikkeavia tuloksia Schillingin kokeessa. B12-vitamiinipitoisuuksien seuranta Octreotide ratiopharm -hoidon aikana on suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt B12-vitamiinin

puutosta.

Natriumsisältö

Octreotide ratiopharm sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esimerkiksi beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään Octreotide ratiopharm -valmistetta (ks. kohta 4.4).

Insuliinin ja diabeteslääkkeiden annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään Octreotide ratiopharm -valmistetta (ks. kohta 4.4).

Octreotidin on todettu vähentävän siklosporiinin, ja hidastavan simetidiinin imeytymistä suolesta.

Octreotidin ja bromokriptiinin samanaikainen anto suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Varmuuden vuoksi Octreotide ratiopharm -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö oktreotidi ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu oktreotidin erittyvän maitoon. Octreotide ratiopharm -hoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Octreotide ratiopharm -valmisteeella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita, jos heillä Octreotide ratiopharm -hoidon aikana ilmenee huimausta,

voimattomuutta/uupumusta tai päänsärkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Kliinisissä oktreotiditutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet ripuli, vatsakivut, pahoinvointi, ilmavaivat, päänsärky, sappikivet, hyperglykemia ja ummetus. Muita yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet huimaus, paikallinen kipu, mikroskooppiset sappisaostumat, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen), löysät ulosteet, heikentynyt glukoosinsieto, oksentelu, voimattomuus ja hypoglykemia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat, taulukossa 1 lueteltavat haittavaikutukset on koottu kliinisistä oktreotiditutkimuksista saaduista tiedoista.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu yleisyysluokittain yleisimmistä alkaen ja seuraavia määritelmiä käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettavat haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset:	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat.
Yleiset:	Dyspepsia, oksentelu, vatsan pullotus, rasva ripuli, ulosteiden löysyys, ulosteiden värimuutokset.
Hermosto	
Hyvin yleiset:	Päänsärky.
Yleiset:	Huimaus.
Umpie ritys	
Yleiset:	Hypotyreoosi, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen).
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset:	Sappikivet.
Yleiset:	Kolekystiitti, mikroskooppiset sappisaostumat, hyperbilirubinemia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Hyperglykemia.
Yleiset:	Hypoglykemia, heikentynyt glukoosinsieto, ruokahaluttomuus.
Melko harvinaiset:	Nestehukka.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Pistoskohdan reaktiot.
Yleiset:	Voimattomuus.
Tutkimukset	
Yleiset:	Suurentuneet transaminaasipitoisuudet.
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleiset:	Kutina, ihottuma, hiustenlähtö.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset:	Hengenahdistus.

Sydän	
Yleiset:	Bradykardia.
Melko harvinaiset:	Takykardia.

Markkinoille tulon jälkeen

Spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2. Haittavaikutusten ilmoittaminen on vapaaehtoista, eikä kyseisten haittojen yleisyyttä tai mahdollista syy-yhteyttä lääkealtistuksen kanssa pystytä välttämättä selvittämään luotettavasti.

Taulukko 2 Spontaaneissa ilmoituksissa mainitut haittavaikutukset

Veri ja imukudos Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä Anafylaksia, allergia-/yliherkkyysoireet.
Iho ja ihonalainen kudos Nokkosihottuma
Maksa ja sappi Akuutti haimatulehdus, akuutti maksatulehdus ilman kolestaasia, kolestaattinen hepatiitti, kolestaasi, ikterus, kolestaattinen ikterus.
Sydän Rytmihäiriöt.
Tutkimukset Suurentuneet alkalisen fosfaatin pitoisuudet, suurentuneet gammaglutamyylitransferaasipitoisuudet.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sappirakko ja siihen liittyvät reaktiot

Somatostatiinianalogien on osoitettu estävän sappirakon supistuvuutta ja vähentävän sapen eritystä, mikä saattaa johtaa sappirakon poikkeavuuksiin tai sappilietteen. Sappikivien kehittymistä on ilmoitettu 15–30 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet pitkään ihon alle annettavaa oktreotidia. Koko väestössä (40–60-vuotiaiden ikäryhmässä) niiden ilmaantuvuus on noin 5–20 %. Akromegaliaa sairastavien tai gastroenteropankreaattisista endokriinisistä kasvaimista kärsivien potilaiden pitkäaikaisaltistus depotmuotoisille oktreotidipistoksille viittaa siihen, etteivät depotmuotoiset oktreotidipistokset lisääisi sappikivien muodostumista verrattuna ihonalaisesti annettuun hoitoon. Jos sappikiviä esiintyy, ovat ne yleensä oireettomia. Oireiset sappikivet on hoidettava joko sappihapoilla toteutettavalla liuotushoidolla tai leikkauksella.

Ruoansulatuselimistö

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

Yliherkkyys ja anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Reaktiot ilmenevät yleensä ihossa, harvoin suussa ja hengitysteissä. Yksittäisiä anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Pistoskohdan reaktiot

Injektion antopaikassa esiintyviä reaktioita kuten kipua, punoitusta, verenvuotoa, kutinaa, turvotusta tai kovia patteja on raportoitu yleisesti depotinjektioita saavilla potilailla; suurin osa tapauksista ei kuitenkaan ole vaatinut kliinistä hoitoa.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Ulosteeseen erittyvä rasvamäärä voi suurentua. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pitkäaikainen oktreotidihoito olisi johtanut imeytymishäiriöstä johtuviin ravintoainepuutuksiin.

Haimaentsyymit

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta ensimmäisten tuntien tai

päivien kuluessa ihon alle annettavan oktreotidihoidon aloittamisesta. Se on korjautunut, kun lääkitys on lopetettu. Pitkäaikaista, ihon alle annettavaa oktreotidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös sappikivien aiheuttamaa haimatulehdusta.

Sydän

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

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen erityisesti oktreotidi depotinjektiohoidon (i.v.) aikana maksakirroosia sairastavilla potilailla ja oktreotidi depotinjektiohoidon aikana. Trombosytopenia hävisi hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vahingossa tapahtuneita depotinjektioiden yliannostuksia on ilmoitettu niukasti. Depotinjektioina annostellut oktreotidiyliannokset ovat vaihdelleet välillä 100 mg–163 mg/kk. Ainoana haittatapahtumana ilmoitettiin kuumia aaltoja.

Syöpäpotilaille on annettu depotinjektioannoksia enintään 60 mg oktreotidia/kk saakka ja enintään 90 mg/2 viikkoa. Nämä annokset ovat yleisesti ottaen olleet hyvin siedettyjä, mutta seuraavia haittatapahtumia on kuitenkin ilmoitettu: tiheä virtsaamistarve, uupumus, masentuneisuus, ahdistuneisuus ja keskittymiskyvyn heikkeneminen.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Somatostatiini ja sen analogit, ATC-koodi: H01CB02

Vaikutusmekanismi

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

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

Terveillä henkilöillä oktreotidin, kuten myös somatostatiinin, on osoitettu estävän

- arginiinin, fyysisen rasituksen ja insuliinin aiheuttaman hypoglykemian stimuloimaa

kasvuhormonieritystä

- aterianjälkeistä insuliinin, glukagonin, gastriinin ja muiden endokriinisen GEP-järjestelmän peptidien vapautumista sekä arginiinin stimuloimaa insuliini- ja glukagonieritystä
- tyreoliberiinin (TRH) stimuloimaa tyreotropiinin vapautumista.

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

Akromegaliapotilailla Octreotide ratiopharm (oktreotidin lääkekuoto, joka soveltuu annettavaksi 4 viikon välein) tuottaa vakaan ja terapeuttisen oktreotidipitoisuuden seerumissa ja pienentää näin johdonmukaisesti kasvuhormonipitoisuutta sekä normalisoi seerumin IGF-1-pitoisuutta useimmilla potilailla. Useimmilla potilailla oktreotidia sisältävät depotinjektiot vähentävät huomattavasti taudin kliinisiä oireita, kuten päänsärkyä, hikoilua, parestesioita, uupumusta, luu- ja nivelkipua ja rannekanavaoireyhtymää. Kun depotmuotoista oktreotidihoitoa annettiin aiemmin hoitamattomille akromegaliapotilaille, joilla oli kasvuhormonia erittävä aivolisäkeadenooma, hoito pienensi kasvaimen tilavuutta yli 20 % merkittäväällä osuudella potilaista (50 %).

Yksittäisillä potilailla, joilla oli kasvuhormonia erittävä aivolisäkeadenooma, depotmuotoisen oktreotidihoidon ilmoitettiin johtaneen kasvaimen kutistumiseen (ennen leikkaushoitoa). Leikkausta ei kuitenkaan tule viivyttää.

Jos potilaalla on gastroenteropankreaattisen endokriinisen järjestelmän toiminnallinen kasvain, Octreotide ratiopharm -hoito pitää perussairauden oireet jatkuvasti hallinnassa. Oktreotidin vaikutukset gastroenteropankreaattisten kasvaimien eri tyyppeihin ovat seuraavat:

Karsinoidikasvaimet

Oktreotidin anto voi lievittää oireita, etenkin kuumia aaltoja ja ripulia. Monissa tapauksissa myös plasman serotoniinipitoisuus pienenee ja 5-hydroksi-indoli-etikkahapon erittyminen virtsaan vähenee.

VIPoomat

Näiden kasvainten biokemiallisena tunnusmerkkinä on vasoaktiivisen suolipeptidin (VIP) liikaeritys. Useimmissa tapauksissa oktreotidin anto vähentää taudille tyypillistä vaikeaa sekretorista ripulia, jolloin elämänlaatu paranee. Samalla tilaan liittyvät elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, korjautuvat, ja enteraalinen ja parenteraalinen nestehoito ja elektrolyyttilisien anto voidaan lopettaa. Tietokonetomografiatutkimukset viittaavat siihen, että kasvaimen eteneminen voi joillakin potilailla hidastua tai pysähtyä ja kasvain saattaa jopa kutistua. Tämä koskee etenkin maksaetäpesäkkeitä. Kliinisen tilan paranemisen lisäksi plasman VIP-pitoisuus yleensä pienenee ja saattaa korjautua normaalialueelle.

Glukagonoomat

Oktreotidihoito lievittää useimmiten huomattavasti taudille tyypillistä nekrolyyttistä, migratorista ihottumaa. Oktreotidi ei vaikuta merkittävästi tautiin usein liittyvään lievään diabetekseen, eikä insuliinin eikä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden tarve yleensä vähene. Oktreotidi lievittää potilailla mahdollisesti esiintyvää ripulia, mikä johtaa kyseisten potilaiden painon nousuun. Oktreotidin anto pienentää usein välittömästi plasman glukagonipitoisuutta, mutta vaikutus ei yleensä säily pitkäaikaishoidon aikana, vaikka oireet vähenevät jatkuvasti.

Gastrinoomat / Zollinger–Ellisonin oireyhtymä

Hoito protonipumpun estäjillä tai H₂-reseptorisalpaajilla pitää yleensä mahahapon liikaerityksen hallinnassa. Protonipumpun estäjät tai H₂-reseptorisalpaajat eivät kuitenkaan välttämättä lievitä riittävästi ripulia, joka on myös merkittävä oire. Octreotide ratiopharm voi pienentää edelleen mahahapon liikaeritystä ja lievittää oireita, mm. ripulia, sillä se pienentää joillakin potilailla suurentuneita gastriinipitoisuuksia.

Insulinoomat

Oktreotidin anto pienentää immunoreaktiivisen insuliinin pitoisuutta verenkierrössä. Oktreotidi

saattaa auttaa palauttamaan normoglykemian ja ylläpitämään sitä ennen leikkausta sellaisilla potilailla, joiden kasvaimet soveltuvat leikkaushoitoon. Jos potilaalla on hyvän- tai pahanlaatuisia kasvaimia, joita ei voida leikata, glukoositasapaino saattaa parantua, vaikka verenkierron insuliinipitoisuus ei samalla pieneneäkään pitkäaikaisesti.

Pitkälle edenneet neuroendokriiniset kasvaimet, jos kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta tai sen primaarisijainti on tuntematon mutta keskisuolen ulkopuolinen primaarisijainti on suljettu pois

Vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus (PROMID) osoitti depotmuotoisen oktreotidihoiton estävän kasvainten kasvua potilailla, joilla oli edenneitä keskisuolen neuroendokriinisiä kasvaimia. Kyseisessä tutkimuksessa 85 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 30 mg oktreotidia depotvalmisteenä 4 viikon välein (n = 42) tai lumelääkettä (n = 43) yhteensä 18 kuukauden ajan tai kunnes kasvain eteni tai potilas kuoli.

Tärkeimmät sisäänottokriteerit olivat seuraavat: ei aiempaa hoitoa; histologisesti varmistettu kasvain; paikallisesti leikkauskelvoton kasvain tai metastasoitunut ja hyvin erilaistunut kasvain; toiminnallisesti aktiivinen tai inaktiivinen neuroendokriininen kasvain/karsinooma; primaarikasvain keskisuolella tai primaarikasvain tuntemattomassa paikassa mutta oletettavasti keskisuolen alueella, kun primaarisijainti haimassa, rintakehän alueella tai muualla elimistössä oli suljettu pois.

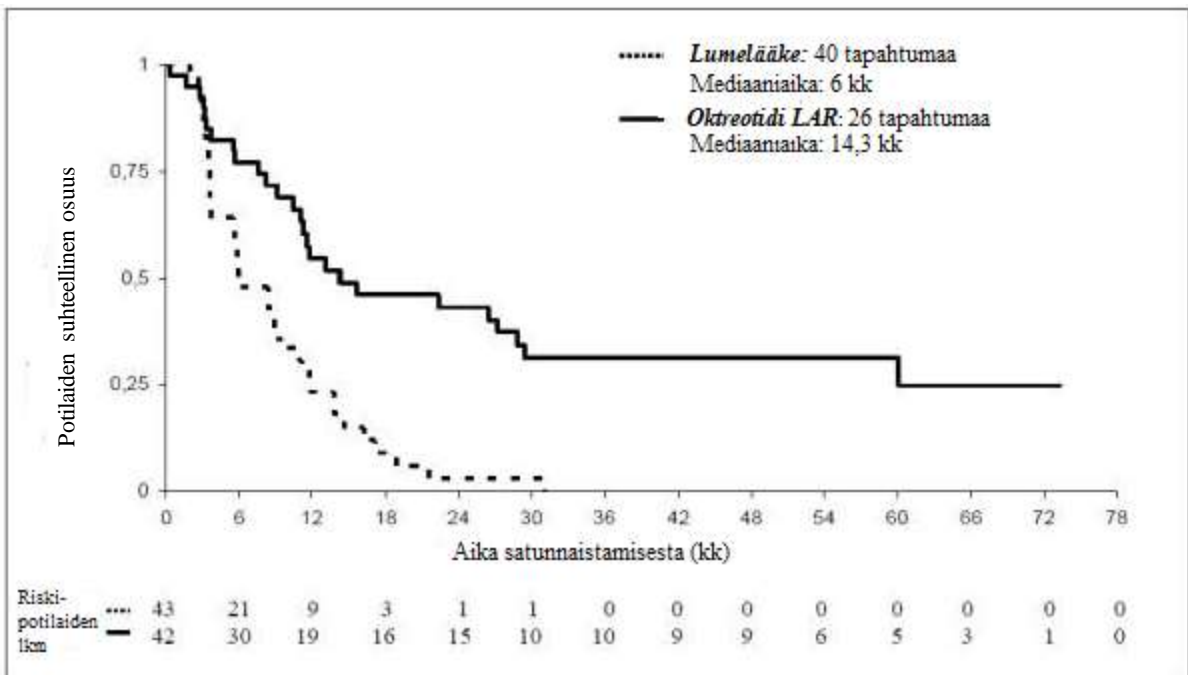
Ensisijainen päätetapahtuma oli aika kasvaimen etenemiseen tai kasvaimeen liittyvään kuolemaan (TTP).

Hoitoaikomusanalyysipopulaatiossa (ITT, kaikki satunnaistetut potilaat) tauti eteni tai potilas kuoli kasvaimeen liittyvistä syistä 26 tapauksessa depotmuotoista oktreotidihoitoa saaneiden ryhmässä ja 41 tapauksessa lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (riskisuhde [HR] 0,32; 95 %:n luottamusväli [lv] 0,19–0,55; p-arvo 0,000015).

Konservatiivisessa ITT-analyysipopulaatiossa (cITT), josta 3 potilasta poistettiin satunnaistamisen yhteydessä, tauti eteni tai potilas kuoli kasvaimeen liittyvistä syistä 26 tapauksessa depotmuotoista oktreotidihoitoa saaneiden ryhmässä ja 40 tapauksessa lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (HR 0,34; 95 %:n lv 0,20–0,59; p-arvo 0,000072; kuva 1). Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli 14,3 kk (95 %:n lv 11,0–28,8 kk) depotmuotoista oktreotidia saaneiden ryhmässä ja 6,0 kk (95 %:n lv 3,7–9,4 kk) lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysipopulaatiossa (PP), josta poistettiin useampia potilaita tutkimushoidon päättymisajankohtana, tauti eteni tai potilas kuoli kasvaimeen liittyvistä syistä 19 tapauksessa depotmuotoista oktreotidihoitoa saaneiden ryhmässä ja 38 tapauksessa lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (HR 0,24; 95 %:n lv 0,13–0,45; p-arvo 0,0000036).

Kuva 1 TTP:n Kaplan–Meier-estimaatit depotmuotoista oktreotidivalmistetta saaneiden ja lumevalmistetta saaneiden ryhmissä (konservatiivinen ITT-populaatio)



Toiminnallisen aktiivisuuden mukaan stratifioitu log-rank-testi:
 $p = 0,000072$; HR = 0,34 [95 % lv: 0,20–0,59]

Taulukko 3 TTP-tulokset eri analyysipopulaatioissa

	TTP-tapahtumia		TTP-ajan mediaani, kk [95 % :n lv]		HR [95 % :n lv] p-arvo*
	Depotmuotoinen oktreotidipistos	Lume-valmiste	Depotmuotoinen oktreotidipistos	Lume-valmiste	
ITT	26	41	Ei ilm.	Ei ilm.	0,32 [95 % :n lv 0,19–0,55] p = 0,000015
cITT	26	40	14,3 [95 % :n lv 11,0–28,8]	6,0 [95 % :n lv 3,7–9,4]	0,34 [95 % :n lv 0,20–0,59] p = 0,000072
PP	19	38	Ei ilm.	Ei ilm.	0,24 [95 % :n lv 0,13–0,45] p = 0,0000036

Ei ilm. = ei ilmoitettu; HR = riskitehyyksien suhde; TTP = aika kasvaimen etenemiseen; ITT = hoitoaikomuspopulaatio; cITT = konservatiivinen hoitoaikomuspopulaatio; PP = tutkimussuunnitelman mukainen populaatio
 * Toiminnallisen aktiivisuuden mukaan stratifioitu log-rank-testi

Hoitovaikutus oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko potilaan kasvain toiminnallisesti aktiivinen (HR 0,23; 95 % :n lv 0,09–0,57) vai inaktiivinen (HR 0,25; 95 % :n lv 0,10–0,59).

6 hoitokuukauden jälkeen taudin eteneminen oli pysähtynyt 67 %:lla depotmuotoista oktreotidihoitoa saavan ryhmän potilaista ja 37 %:lla lumevalmistetta saavan ryhmän potilaista.

Kun tämän etukäteen suunnitellun välianalyysin yhteydessä todettiin, että depotmuotoisesta oktreotidivalmisteesta oli merkittävää kliinistä hyötyä, tutkimuspotilaiden rekrytointi lopetettiin.

Tässä tutkimuksessa depotmuotoisen oktreotidivalmisteen turvallisuus vastasi lääkeaineen tunnettua turvallisuusprofiilia.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

Depotmuotoisen oktreotidihoidon (yksi injektio lihakseen 4 viikon välein) on todettu pienentävän suurentuneita kilpirauhashormonipitoisuuksia, normalisoivan tyreotropiinipitoisuuksia ja lievittävän hypertyreosin kliinisiä oireita ja löydöksiä potilailla, joilla on tyreotropiinia erittävä adenooma. Depotmuotoisen oktreotidivalmisteen hoitovaikutus saavutti tilastollisen merkitsevyyden lähtötilanteeseen nähden 28 päivän jälkeen, ja hoidon hyödyt jatkuivat aina 6 kuukauteen asti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lihakseen annetun depotmuotoisen oktreotidivalmisteen kertainjektion jälkeen oktreotidipitoisuus seerumissa saavuttaa lyhytkestoisen alkuhuipun 1 tunnin kuluessa valmisteen annosta. Tämän jälkeen oktreotidipitoisuus pienenee etenevästi ja laskee ei-havaittavalle tasolle 24 tunnissa. Tämän päivän 1 alkuhuipun jälkeen oktreotidipitoisuus pysyy useimmilla potilailla hoitotason alapuolella seuraavien 7 päivän ajan. Tämän jälkeen oktreotidipitoisuus suurenee jälleen, saavuttaa vakaan tilan noin päivänä 14, ja pysyy suhteellisen vakiona seuraavien 3–4 viikon ajan. Päivänä 1 saavutettava huippupitoisuus on pienempi kuin vakaan tilan vaiheen pitoisuudet, ja päivänä 1 vapautuu enintään 0,5 % koko vapautuvasta lääkemäärästä. Noin päivän 42 jälkeen oktreotidipitoisuus lähtee hitaasti pienemään valmisteen polymeerimatriisin lopullisen hajoamisvaiheen myötä.

Akromegaliapotilailla oktreotidin vakaan tilan pitoisuudet depotmuotoisen oktreotidivalmisteen 10 mg:n, 20 mg:n ja 30 mg:n kerta-annosten jälkeen ovat 358 ng/l, 926 ng/l ja 1 710 ng/l. Kun depotmuotoisia oktreotidi-injektioita annetaan 3 kertaa 4 viikon välein, hoidolla saavutettava seerumin vakaan tilan oktreotidipitoisuus on noin 1,6–1,8 kertaa suurempi eli 1 557 ng/l toistuvien 20 mg:n injektoiden jälkeen ja 2 384 ng/l toistuvien 30 mg:n injektoiden jälkeen.

Kun potilaille, joilla oli karsinoidikasvaimia, annettiin depotmuotoisia 10 mg:n, 20 mg:n tai 30 mg:n oktreotidipistoksia 4 viikon välein, vakaan tilan oktreotidipitoisuuksien keskiarvot (ja mediaanit) seerumissa suurensivat lineaarisesti suhteessa annoksiin ja olivat 10 mg:n annoksia käytettäessä 1 231 (894) ng/l, 20 mg:n annoksia käytettäessä 2 620 (2 270) ng/l ja 30 mg:n annoksia käytettäessä 3 928 (3 010) ng/l.

Kun depotmuotoisia oktreotidipistoksia annettiin kerran kuukaudessa enintään 28 antokerran verran, oktreotidin ei todettu kumuloituvan enempää kuin mitä on odotettavissa vapautumisprofiilien päällekkäisyyden vuoksi.

Jakautuminen ja biotransformaatio

Oktreotidin farmakokineettinen profiili depotmuotoisen pistoksen jälkeen vastaa sen vapautumisprofiilia polymeerimatriisista ja sen biologista hajoamista. Systeemiseen verenkiertoon vapautuva oktreotidi jakautuu tunnetun farmakokinetiikkansa mukaisesti, ja ihon alle annettujen injektoiden jälkeen kuvattuun tapaan. Oktreotidin vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,27 l/kg ja kokonaispuhdistuma 160 ml/min. 65 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Lääke ei sitoudu käytännössä lainkaan verisoluihin.

Kun hypotalaamisista syistä lihavilta 7–17-vuotiailta pediatriasilta potilailta, jotka saivat depotmuotoisia, 40 mg:n oktreotidipistoksia kerran kuukaudessa, otettiin rajoitetussa määrin verinäytteitä, farmakokineettinen data osoitti, että plasmasta mitattujen oktreotidin jäännöspitoisuuksien keskiarvo oli 1 395 ng/l ensimmäisen injektioin jälkeen ja 2 973 ng/l vakaassa tilassa. Pitoisuudet vaihtelivat suuresti eri potilailla.

Oktreotidin jäännöspitoisuudet vakaassa tilassa eivät korreloineet iän eivätkä painoindeksin kanssa, mutta ne korreloivat kohtalaisesti painon (52,3–133 kg) kanssa. Mies- ja naispotilailla mitatuissa pitoisuuksissa oli merkitsevä ero, sillä pitoisuudet olivat naisilla noin 17 % miehillä todettuja pitoisuuksia suuremmat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta

sekä lisääntymistoksisuutta koskevien eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine (injektiopullossa):

Poly(DL-laktidi-ko-glykolidi) (45:55)

Mannitoli (E421)

Liutin (esitäytetyssä ruiskussa):

Karmelloosinatrium

Mannitoli (E421)

Poloksameeri

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä.

Octreotide ratiopharm -valmistetta voidaan säilyttää alle 25 °C:n lämpötilassa injektiopäivänä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Octreotide ratiopharm 10 mg:

Yksikköpakkaus sisältää yhden lasisen, (klorobutyyli)kumitulipallisen injektiopullon, joka on sinetöity alumiinisella sulkimella ja tummansinisellä repäisysinetiällä, ja joka sisältää injektiokuiva-aineen suspensiota varten, sekä yhden värittömän, esitäytetyn, lasisen ruiskun, joka sisältää 2 ml liuotinta ja on suljettu kahdella (bromobutyyli)kumitulipalla (toinen ruiskun kärkiosassa ja toinen männän yhteydessä). Injektiopullon ja esitäytetyn ruiskun lisäksi pakkauksen muovitarjottimella on yksi injektiopulloadapteri ja yksi turvainjektioneula.

Lääkevalmistetta on saatavana yksi tai kolme yksikköpakkausta sisältävinä pakkauksina.

Octreotide ratiopharm 20 mg:

Yksikköpakkaus sisältää yhden lasisen, (klorobutyyl)kumitulipallisen injektiopullon, joka on sinetöity alumiinisella sulkimella ja oranssilla repäisysinetillä, ja joka sisältää injektiokuiva-aineen suspensiota varten, sekä yhden värittömän, esitäytetyn, lasisen ruiskun, joka sisältää 2 ml liuotinta ja on suljettu kahdella (bromobutyyl)kumitulipalla (toinen ruiskun kärkiosassa ja toinen männän yhteydessä). Injektiopullon ja esitäytetyn ruiskun lisäksi pakkauksen muovitarjottimella on yksi injektiopulloadapteri ja yksi turvainjektioneula.

Lääkevalmistetta on saatavana yksi tai kolme yksikköpakkausta sisältävinä pakkauksina.

Octreotide ratiopharm 30 mg:

Yksikköpakkaus sisältää yhden lasisen, (klorobutyyl)kumitulipallisen injektiopullon, joka on sinetöity alumiinisella sulkimella ja tummanpunaisella repäisysinetillä, ja joka sisältää injektiokuiva-aineen suspensiota varten, sekä yhden värittömän, esitäytetyn, lasisen ruiskun, joka sisältää 2 ml liuotinta ja on suljettu kahdella (bromobutyyl)kumitulipalla (toinen ruiskun kärkiosassa ja toinen männän yhteydessä). Injektiopullon ja esitäytetyn ruiskun lisäksi pakkauksen muovitarjottimella on yksi injektiopulloadapteri ja yksi turvainjektioneula.

Lääkevalmistetta on saatavana yksi tai kolme yksikköpakkausta sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

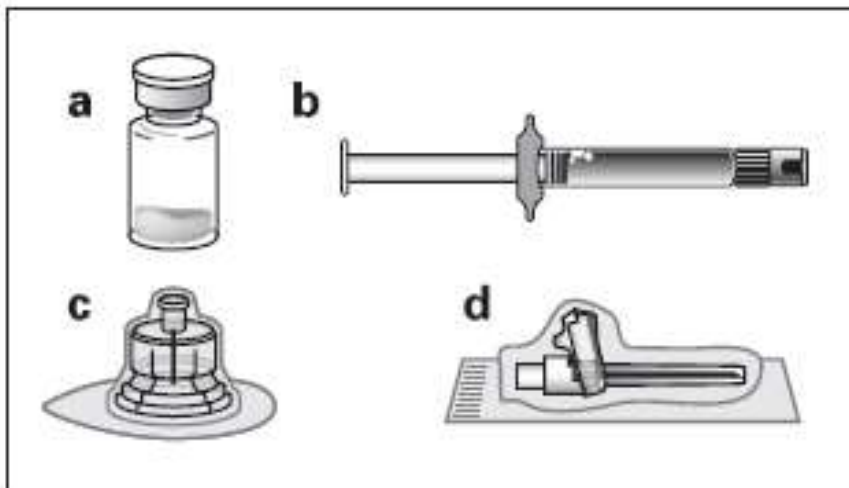
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet Octreotide ratiopharmin käyttökuntoon saattamista ja lihakseen pistämistä varten

AINOASTAAN SYVÄLLE LIHAKSEEN PISTETTÄVÄKSI

Pakkauksen sisältö:



- Yksi injektiokuiva-aineen sisältävä injektiopullo,
- Yksi liuottimen sisältävä esitäytetty ruisku,
- Yksi injektiopullon adapteri lääkkeen sekoittamisvaihetta varten,
- Yksi turvainjektioneula.

Noudata huolellisesti alla annettuja ohjeita varmistaaksesi Octreotide ratiopharm -valmisteen käyttökuntoon saattamisen oikealla tavalla ennen injektion antoa syvälle lihakseen.

Octreotide ratiopharmin käyttökuntoon saattamisessa on kolme ratkaisevaa vaihetta. **Niiden noudattamatta jättäminen voi johtaa lääkkeen annon epäonnistumiseen.**

- **Pakkauksen tulee lämmentä huoneenlämpöiseksi.** Ota pakkaus jääkaapista ja anna sen olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista, mutta älä ylitä 24 tuntia.
- Anna injektiopullon seistä 5 minuuttia liuottimen lisäämisen jälkeen **varmistaaksesi, että kuiva-aine on kunnolla kostunut.**
- Kostuttamisen jälkeen, **ravista injektiopulloa maltillisesti** vaakasuunnassa vähintään 30 sekuntia **kunnes muodostuu tasainen suspensio.** Octreotide ratiopharm -suspensio on valmistettava vasta **juuri** ennen käyttöä.

Octreotide ratiopharm -injektion saa antaa vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen.

Vaihe 1

- Ota Octreotide ratiopharm -pakkaus jääkaapista.

HUOM: On tärkeää, että aloitat käyttökuntoon saattamisen vasta kun pakkaus on huoneenlämpöinen. Anna pakkauksen olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista, mutta älä ylitä 24 tuntia.



Huomaa, että pakkauksen voi tarvittaessa laittaa takaisin jääkaappiin.

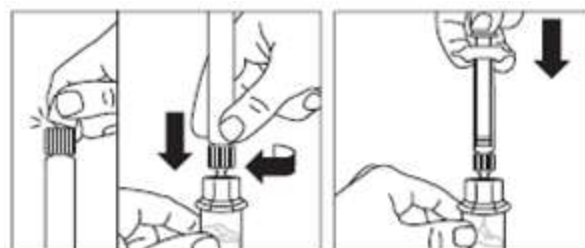
Vaihe 2

- Poista injektiopullon muovisinetti ja puhdista kumitulpan pinta alkoholipyyhkeellä.
- Avaa adapteripakkauksen folio ja ota adapteri pakkauksesta tarttumalla siihen sen valkoisen luertulpan ja pulloon liitettävän alaosan välistä. **ÄLÄ** missään vaiheessa kosketa adapterin kärkeä.
- Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle ja aseta adapteri injektiopullon päälle. Paina napakasti, kunnes adapteri kiinnittyy injektiopulloon ”napsahdusäänellä”.
- Puhdista adapterin kärki alkoholipyyhkeellä.



Vaihe 3

- Poista esitäytetyn, liuotinta sisältävän injektoruiskun pehmeä, valkoinen tulppa, ja kierrä ruisku kiinni injektiopullon adapteriin.
- Paina esitäytetyn ruiskun mäntä hitaasti pohjaan asti niin, että koko liuotinmäärä siirtyy injektiopulloon.



Vaihe 4

HUOM: On tärkeää, että annat injektiopullon seistä 5 minuuttia varmistaaksesi, että liuotin on täysin kostuttanut kuiva-aineen.

Huomaa, että on täysin normaalia, jos ruiskun mäntä lähtee nousemaan hieman ylöspäin, sillä pullossa saattaa olla lievä ylipaine.

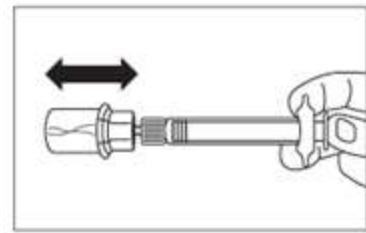
- Valmistele tässä vaiheessa potilas injektiota varten.



Vaihe 5

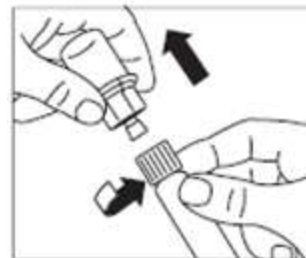
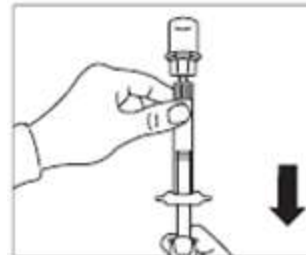
- Kostuttamisen jälkeen, varmista että ruiskun mäntä on painettuna ruiskun pohjaan saakka.

HUOM: Pidä mäntä sisäänpainettuna ja ravista injektiopulloa maltillisesti vaakasuunnassa **vähintään 30 sekunnin ajan**, jotta kuiva-aine ja liuotin sekoittuvat täysin toisiinsa (muodostuu maitomainen, tasa-aineinen suspensio). **Toista 30 sekunnin maltillinen ravistelu, jos kuiva-aine ja liuotin eivät ole vielä täysin sekoittuneet.**



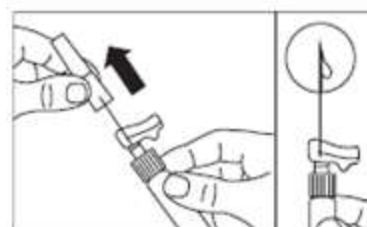
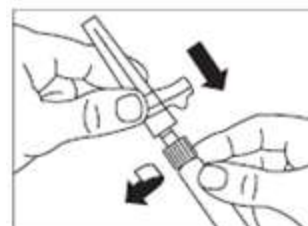
Vaihe 6

- Käännä injektiopullon ja ruiskun yhdistelmä ylösalaisin ja vedä hitaasti mäntää ulospäin, kunnes injektiopullon koko sisältö on ruiskussa.
- Kierrä ruisku irti injektiopullon adapterista.



Vaihe 7

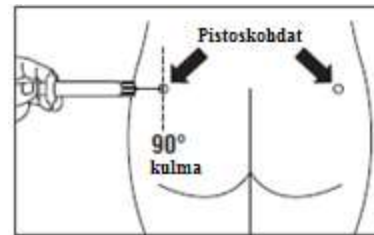
- Valmistele potilas pyyhkäisemällä pistosalue alkoholipyyhkeellä.
- Kierrä turvainjektioneula kiinni ruiskuun.
- Jos injektion välitön anto viivästyy, **ravista** ruiskua varovasti **uudelleen** saadaksesi maitomaisen ja tasaisen suspension.
- Poista neulansuojus vetämällä se suoraan neulan kannasta pois päin.
- Naputtele ruiskua varovasti, jotta mahdolliset ilmakuplat nousevat pintaan ja voit poistaa ne painamalla varovasti ruiskun mäntää.
- Jatka **välittömästi** vaiheeseen 8 antaaksesi Octreotide ratiopharm -annos potilaalle.
Viivästyminen voi aiheuttaa



sedimentoitumista.

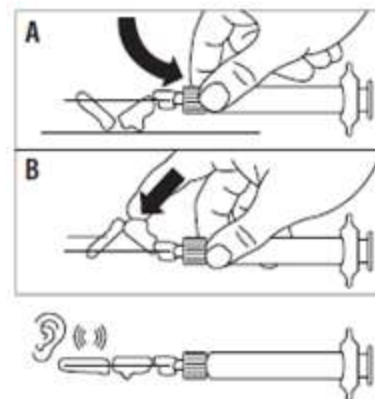
Vaihe 8

- Octreotide ratiopharm -valmistetta saa antaa vain pistoksena syväälle lihakseen, **EI KOSKAAN** laskimoon.
- Pistä neula kokonaan potilaan oikeaan tai vasempaan pakaralihakseen ihoon nähden 90 asteen kulmassa.
- Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin tarkistaaksesi, ettei neula ole osunut verisuoneen (vaihda pistoskohtaa, jos neula on osunut verisuoneen).
- Paina ruiskun mäntää **tasaisella paineella, kunnes** ruisku on tyhjä. Vedä neula pistoskohdasta ja aktivoi turvainjektioneulassa oleva turvasuojus (kuten **vaiheessa 9** näytetään).



Vaihe 9

- Aktivoi injektioneulan turvasuojus käyttäen jompaakumpaa kuvissa osoitetuista tavoista:
 - paina turvasuojuksen saranaa kovaa alustaa vasten (kuva A) tai
 - paina turvasuojuksen saranaa eteenpäin sormellasi (kuva B).
- ”Napsahtava” ääni vahvistaa aktivoitumisen.
- HUOM. Kirjaa pistoskohta potilastietoihin ja **vaihda pistosaluetta kuukausittain.**
- Hävitä ruisku välittömästi (viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan).



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 35637
20 mg: 35638
30 mg: 35639

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.7.2019

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octreotide ratiopharm 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Octreotide ratiopharm 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Octreotide ratiopharm 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller oktreatidacetat, som motsvarar 10 mg oktreatid
Varje injektionsflaska innehåller oktreatidacetat, som motsvarar 20 mg oktreatid
Varje injektionsflaska innehåller oktreatidacetat, som motsvarar 30 mg oktreatid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Pulver: Vitt till benvitt pulver, fritt från främmande partiklar.

Spädningsvätska: Klar, färglös lösning, i stort sett fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimperioden till dess strålbehandling fått full effekt (se avsnitt 4.2).

Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom (se avsnitt 5.1).

Behandling av patienter med avancerade neuroendokrina tumörer utgående från midgut eller av okänd primär lokalisering där tumör av icke-midguttyp har uteslutits.

Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom:

- när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling;
- hos patienter för vilka kirurgi är olämplig;
- hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

Det rekommenderas att starta behandling med 20 mg Octreotide ratiopharm med 4-veckors intervall i 3 månader. Patienter på behandling med s.c. oktreatid kan starta behandling med Octreotide ratiopharm dagen efter den sista dosen av s.c. oktreatid. Efterföljande dosjustering bör baseras på koncentrationer av tillväxthormon och insulinliknande tillväxtfaktor 1/somatomedin C (IGF-1) i serum och kliniska symptom.

För patienter hos vilka kliniska symptom och biokemiska parametrar (GH; IGF-1) inte är

fullt kontrollerade (GH koncentrationer fortfarande över 2,5 mikrogram/l) inom denna 3-månaders period, kan dosen ökas till 30 mg var 4:e vecka. Om GH, IGF-1, och/eller symptom inte är adekvat kontrollerade efter 3 månader med en dos på 30 mg, kan dosen ökas till 40 mg var 4:e vecka.

För patienter med GH-koncentrationer konstant under 1 mikrogram /l vars IGF-1 serumkoncentrationer normaliserats och där merparten av de reversibla tecknen/symptomen på akromegali har försvunnit efter 3 månaders behandling med 20 mg, kan 10 mg Octreotide ratiopharm administreras var 4:e vecka. I synnerhet i denna grupp av patienter med låg dos av Octreotide ratiopharm rekommenderas dock noggrann övervakning av adekvat kontroll av serum GH och IGF-1 koncentrationer och kliniska tecken/symptom.

För patienter på en stabil dos av Octreotide ratiopharm ska bestämning av GH och IGF-1 göras var 6:e månad.

Gastro-entero-pankreatiska endokrina tumörer

Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastro-entero-pankreatiska neuroendokrina tumörer

Det rekommenderas att starta behandlingen med administrering av 20 mg Octreotide ratiopharm med 4-veckors intervall. Patienter på behandling med s.c. oktreatid bör fortsätta med den effektiva dosen under 2 veckor efter den första injektionen av Octreotide ratiopharm.

För patienter där symptom och biologiska markörer är välkontrollerade efter 3 månaders behandling, kan dosen sänkas till 10 mg Octreotide ratiopharm var 4:e vecka.

För patienter hos vilka symptomen endast delvis är kontrollerade efter 3 månaders behandling, kan dosen ökas till 30 mg Octreotide ratiopharm var 4:e vecka.

Tilläggsbehandling med s.c. oktreatid med samma dos som användes före behandlingen med Octreotide ratiopharm rekommenderas för dagar när symptom associerade med gastro-entero-pankreatiska tumörer ökar under pågående behandling med Octreotide ratiopharm. Detta kan förekomma främst under de första 2 månaderna av behandlingen innan terapeutiska koncentrationer av oktreatid uppnåtts.

Behandling av patienter med avancerade neuroendokrina tumörer av midgut eller okänd primär lokalisering där tumörer av icke-midguttyp har uteslutits

Den rekommenderade dosen av Octreotide ratiopharm är 30 mg givet var 4:e vecka (se avsnitt 5.1). Behandling med Octreotide ratiopharm för tumörkontroll bör fortgå under frånvaro av tumörprogression.

Behandling av TSH-producerande adenom

Behandling med Octreotide ratiopharm bör starta på en dos om 20 mg var 4:e vecka under 3 månader innan dosjustering övervägs. Dosen justeras därefter baserat på TSH och tyreoidahormon respons.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreatid administrerat som s.c. Därför är dosjustering av Octreotide ratiopharm inte nödvändig.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

I en studie på oktreatid administrerat s.c. och i.v. visades att utsöndringskapaciteten kan minska hos patienter med levercirrhos, men inte hos patienter med fettlever. I vissa fall kan patienter med nedsatt leverfunktion behöva dosjustering.

Användning hos äldre

I en studie på oktreotid administrerat s.c var ingen dosjustering för patienter ≥ 65 år nödvändig. Därför krävs ingen dosjustering av Octreotide ratiopharm i denna grupp av patienter.

Användning hos barn

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Octreotide ratiopharm till barn.

Administreringssätt

Octreotide ratiopharm får endast ges som djup intramuskulär injektion. Vid upprepade intramuskulära injektioner alterneras mellan höger och vänster glutealmuskel (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Eftersom tillväxthormonproducerande hypofystrumörer ibland kan expandera och orsaka allvarliga komplikationer (t.ex. synfältsdefekter), är det viktigt att alla patienter kontrolleras noggrant. Om tecken på tumörexansion uppträder är alternativ behandling tillrådlig.

Som en följd av behandlingen kan en sänkning av tillväxthormonnivån (GH) och normalisering av koncentrationen av insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF-1) leda till att fertiliteten hos kvinnliga patienter med akromegali eventuellt återställs. Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska, om det är nödvändigt, rådask att använda en säker preventivmetod under behandling med oktreotid (se avsnitt 4.6).

Sköldkörtelfunktionen bör övervakas hos patienter som långtidsbehandlas med oktreotid.

Leverfunktionen bör övervakas under behandling med oktreotid.

Hjärt-kärrelaterade händelser

Vanliga fall av bradykardi har rapporterats. Dosjustering kan vara nödvändig för läkemedel som betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans (se avsnitt 4.5).

Gallblåsan och relaterade händelser

Gallsten är en mycket vanlig händelse under behandling med oktreotid och kan vara associerad med kolecystit och gallgångsdilatation (se avsnitt 4.8).

Ultraljudsundersökning av gallblåsan före behandling och vid ca 6-månaders intervall under pågående behandling med oktreotid depotinjektion rekommenderas.

Glukosmetabolism

På grund av dess hämmande verkan på tillväxthormon, glukagon och insulinfrisättning, kan Octreotide ratiopharm påverka glukosregleringen. Glukostoleransen efter måltid kan försämrask. Som rapporterats hos patienter som behandlask med s.c. oktreotid, kan i vissa fall ett tillstånd av ihållande hyperglykemi inducerask som en följd av kronisk administration. Hypoglykemi har också rapporterats.

Hos patienter med samtidig typ-I diabetes mellitus påverkar Octreotide ratiopharm sannolikt glukosregleringen och insulinbehovet kan minska. Administrering av oktreotid s.c. till icke-

diabetiker och typ-II diabetiker med delvis intakta insulinreserver kan resultera i en höjning av insulinnivån efter måltid. Det rekommenderas därför att övervaka glukostolerans och diabetesbehandling.

Hos patienter med insulinom kan oktreotid på grund av dess större relativa potens för att hämma utsöndringen av GH och glukagon än den hos insulin och på grund av den kortare varaktigheten av dess hämmande effekt på insulin, öka djupet och förlänga varaktigheten av glykemi. Dessa patienter bör kontrolleras noga.

Nutrition

Oktreotid kan förändra absorptionen av fett från föda hos vissa patienter.

Sänkta vitamin B₁₂-nivåer och onormalt Schillings test har observerats hos vissa patienter som får behandling med oktreotid. Kontroll av vitamin B₁₂-nivå rekommenderas under behandling med Octreotide ratiopharm hos patienter som tidigare har haft vitamin B₁₂-förlust.

Natriuminnehåll

Octreotide ratiopharm innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dosjustering av läkemedel såsom betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Octreotide ratiopharm (se avsnitt 4.4).

Dosjustering av insulin och diabetesläkemedel kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Octreotide ratiopharm (se avsnitt 4.4).

Oktreotid har visat sig minska intestinal absorption av ciklosporin och försena absorptionen av cimetidin.

Samtidig administrering av oktreotid och bromokriptin ökar biotillgängligheten hos bromokriptin.

Begränsade publicerade data antyder att somatostatinanaloger kan minska metaboliskt clearance hos substanser som metaboliseras av cytokrom P450-enzym, vilket kan bero på inhibering av tillväxthormon. Eftersom det inte kan uteslutas att oktreotid har denna effekt, bör därför samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har lågt terapeutiskt index (t.ex. kinidin, terfenadin) ske med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av oktreotid hos gravida kvinnor och i cirka en tredjedel av fallen är utfallet av graviditeten okänd. Majoriteten av rapporterna inkom efter godkännandet för försäljning av oktreotid och mer än 50 % av antalet exponerade graviditeter rapporterades hos patienter med akromegali. De flesta av kvinnorna exponerades under första trimestern av graviditeten för doser från 100 - 1200 mikrogram oktreotid s.c./dag eller 10-40 mg/månad av oktreotid långverkande injektion. Medfödda anomalier rapporterades i ca 4 % av fallen för vilka utfallet av graviditeten är känt. Inget orsakssamband med oktreotid misstänks i dessa fall.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se

avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av Octreotide ratiopharm under graviditet (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om oktreotid utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier visar att oktreotid passerar över i modersmjölk hos djur. Patienter ska inte amma under behandling med Octreotide ratiopharm.

Fertilitet

Det är okänt om oktreotid påverkar fertiliteten hos människa. Sen nedstigning av testiklarna förekom hos avkommor till honor som behandlats under graviditet och amning. Oktreotid försämrade dock inte fertiliteten hos han- och honråttor vid doser upp till 1 mg/kg kroppsvikt per dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octreotide ratiopharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner om de upplever yrsel, asteni/trötthet, eller huvudvärk under behandling med Octreotide ratiopharm.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med oktreotid omfattar gastrointestinala rubbningar, rubbningar av nervsystemet, hepatobiliära rubbningar samt metabolism- och näringsrubbningar.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med oktreotid var diarré, buksmärta, illamående, gasbildning, huvudvärk, gallsten, hyperglykemi och förstoppning. Andra vanliga biverkningar är yrsel, lokal smärta, gallblåseslam, tyreoidadysfunktion (t.ex. sänkt tyreoidestimulerande hormon (TSH), sänkt totalt T4 och sänkt fritt T4), lös avföring, nedsatt glukostolerans, kräkningar, asteni och hypoglykemi.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, listade i tabell 1, har summerats från kliniska studier med oktreotid:

Biverkningarna (tabell 1) är indelade efter frekvens under respektive rubrik, de mest frekventa först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inkluderande enstaka rapporter. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna rankade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, buksmärta, illamående, förstoppning, gasbildning.
Vanliga:	Dyspepsi, kräkningar, uppblåsthet i buken, steatorré, lös avföring, missfärgad avföring.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Yrsel.

Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreos, tyreoidarubbning (t.ex. sänkt TSH, sänkt total T4 och sänkt fritt T4).
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Gallsten.
Vanliga:	Kolecystit, gallblåseslam, hyperbilirubinemi.
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperglykemi.
Vanliga:	Hypoglykemi, nedsatt glukostolerans, anorexi.
Mindre vanliga:	Dehydrering.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktioner vid injektionsstället.
Vanliga:	Asteni.
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda transaminasnivåer.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Klåda, utslag, håravfall.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné.
Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi.
Mindre vanliga:	Takykardi.

Efter godkännandet för försäljning

De spontanrapporterade biverkningar som redovisas i tabell 2 har rapporterats frivilligt, och det är inte alltid möjligt att tillförlitligt fastställa frekvens eller ett orsakssamband till läkemedelsexponeringen.

Tabell 2: Biverkningar som härrör från spontana rapporter

Blodet och lymfsystemet
Trombocytopeni
Immunsystemet
Anafylaxi, allergi/överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad
Urtikaria
Lever och gallvägar
Akut pankreatit, akut hepatit utan kolestas, kolestatisk hepatit, kolestas, gulsot, kolestatisk gulsot
Hjärtat
Arytmier.
Undersökningar
Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfatas, förhöjda nivåer av gammaglutamyltransferas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gallblåsan och relaterade reaktioner

Somatostatinanaloger har visats hämma kontraktilitet i gallblåsan och minska utsöndringen av galla vilket kan leda till gallblåsebesvär eller gallblåseslam. Gallstensbildning har rapporterats hos 15 till 30 % av patienterna vid långtidsbehandling med s.c. oktreatid. Incidensen i den allmänna befolkningen (i åldrarna 40 till 60 år) är omkring 5 till 20 %. Långvarig exponering för oktreatid depotinjektion hos patienter med akromegali eller gastroenteropankreatiska tumörer tyder på att behandling med oktreatid depotinjektion inte ökar incidensen av gallstensbildning jämfört med s.c. behandling. Vid förekomst av gallstenar är de vanligen asymtomatiska, symptomatiska stenar ska behandlas antingen genom upplösning med gallsyror eller med kirurgi.

Magtarmkanalen

I sällsynta fall kan magtarmbiverkningarna likna akut tarmobstruktion med progressiv magutspändhet, svår epigastriesmärta, bukömhet och muskelförsvar. Frekvensen av gastrointestinala biverkningar brukar minska över tiden vid kontinuerlig behandling.

Överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning. När dessa inträffar påverkar de oftast huden, sällan munnen och luftvägarna. Isolerade fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället såsom smärta, rodnad, blödning, klåda, svullnad eller induration var vanliga rapporter hos patienter som fick oktreotid depotinjektion. I majoriteten av fallen krävdes dock ingen klinisk åtgärd.

Metabolism och nutrition

Trots att utsöndringen av fett i avföringen kan öka finns det inget som tyder på att långtidsbehandling med oktreotid leder till näringsbrist på grund av malabsorption.

Pankreasenzymer

I mycket sällsynta fall har akut pankreatit rapporterats inom de första timmarna eller dagarna efter behandling med s.c. oktreotid vilket har upphört vid borttagande av läkemedlet. Dessutom har kolelitiatisinducerad pankreatit rapporterats hos patienter med långtidsbehandling med s.c. oktreotid.

Hjärtat

Bradykardi är en vanlig biverkning med somatostatinanaloger. EKG-förändringar, såsom förlängd QT-tid, förändring av elaxel, tidig repolarisation, låg amplitud, R/S-övergång, tidig R-progression och ospecifika ST-T-förändringar, har observerats hos patienter med akromegali och karcinoidsyndrom. Sambandet mellan dessa händelser och oktreotidacetat är inte fastställt då många av dessa patienter har underliggande hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats efter godkännandet för försäljning i synnerhet under behandling med oktreotid depotinjektion (i.v.) hos patienter med levercirros och under behandling med oktreotid depotinjektion. Detta är reversibelt efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Ett begränsat antal oavsiktliga överdoser av oktreotid depotinjektion har rapporterats. Doserna låg mellan 100 mg till 163 mg/månad av oktreotid depotinjektion. Värmevallningar rapporterades som enda biverkan.

Cancerpatienter som fått oktreotid depotinjektion i doser upp till 60 mg/månad och upp till

90 mg/2 veckor har rapporterats. I allmänhet tolererades dessa doser väl, men följande biverkningar har rapporterats: frekventa urineringar, trötthet, depression, ångest och koncentrationssvårigheter.

Behandlingen vid överdosering är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatostatin och analoger, ATC-kod: H01CB02

Verkningsmekanism

Oktreotid är en syntetisk oktapeptidanalogue till naturligt förekommande somatostatin med liknande farmakologiska effekter men med en betydligt längre effektduration. Oktreotid hämmar patologiskt ökad utsöndring av tillväxthormon (GH) och av peptider och serotonin som produceras inom gastro-entero-pankreatiska (GEP) endokrina systemet.

Oktreotid är en mer potent hämmare av GH, glukagon och insulinfrisättning hos djur än somatostatin, med större selektivitet för hämning av GH och glukagon.

Hos friska försökspersoner har oktreotid, liksom somatostatin, visats hämma:

- frisättning av GH stimulerad av arginin, motion och insulin-inducerad hypoglykemi,
- frisättning av insulin, glukagon, gastrin, andra peptider i GEP endokrina systemet efter måltid samt argininstimulerad frisättning av insulin och glukagon,
- tyreotropinfrisättande hormon (TRH)-stimulerad frisättning av tyreostimulerande hormon (TSH).

Till skillnad från somatostatin hämmar oktreotid företrädesvis GH framför insulin och dess administration följs inte av någon reboundeffekt med hypersekretion av hormoner (dvs. GH hos patienter med akromegali).

Hos patienter med akromegali, ger Octreotide ratiopharm (en galenisk beredning av oktreotid avsedd för upprepade injektioner med 4 veckors intervall) jämna och terapeutiska serumkoncentrationer av oktreotid med åtföljande konsekvent sänkning av GH och normalisering av IGF 1 serumkoncentrationer hos majoriteten av patienterna. Hos de flesta av patienterna minskar oktreotid depotinjektion markant de kliniska symptomen på sjukdomen såsom huvudvärk, svettningar, parestesier, trötthet, osteoartralg och karpaltunnelsyndrom. Hos tidigare obehandlade patienter med akromegali med GH-utsöndrande hypofysadenom, resulterade behandling med oktreotid depotinjektion i en tumörvolymminskning på >20 % i en betydande del (50 %) av patienterna.

Hos enskilda patienter med GH-utsöndrande hypofysadenom har oktreotid depotinjektion rapporterats leda till en minskning av tumören (före operation). Dock bör kirurgi inte fördröjas.

För patienter med funktionella tumörer i gastro-entero-pankreatiska systemet ger behandling med Octreotide ratiopharm kontinuerlig kontroll av symptom relaterade till den underliggande sjukdomen. Effekten av oktreotid på olika typer av gastro-entero-pankreatiska tumörer är följande:

Karcinoida tumörer

Administrering av oktreotid kan ge lindring av symptomen, framförallt av flush och diarré. I många fall har detta samtidigt resulterat i nedgång i plasmaserotonin och minskad

utsöndring i urin av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA).

VIP-tumörer

Det biokemiska kännetecknet för dessa tumörer är överproduktion av vasoaktiv intestinal peptid (VIP). I de flesta fallen ger administrering av oktreotid lindring av den svåra och vattniga diarrén, som är typisk för tillståndet, vilket förbättrar livskvaliten. Samtidigt förbättras associerade elektrolytrubbningar, t.ex. hypokalemi, vilket möjliggör att enteralt och parenteralt vätske- och elektrolyttillskott kan sättas ut. För vissa patienter visar datortomografi att tumörprogressionen bromsats eller stoppats eller till och med att tumören krymper, i synnerhet vid levermetastaser. Klinisk förbättring åtföljs i allmänhet av en minskad VIP- nivå i plasma, som kan falla in i det normala referensområdet.

Glukagonom

Administrering av oktreotid resulterar i de flesta fallen i väsentlig förbättring av de nekrotiskt migratoriska hudutslag som är karakteristiska för sjukdomen. Effekten av oktreotid på det den milda diabetes mellitus som ofta förekommer har inte noterats och behandlingen resulterar i allmänhet inte i en minskning av behovet av insulin eller perorala antidiabetika. Oktreotid lindrar diarréerna och leder därmed till viktökning hos de patienter som drabbats. Även om administration av oktreotid ofta leder till en omedelbar minskning av glukagonnivåer i plasma, bibehålls i allmänhet inte dessa nivåer under en längre periods behandling, trots fortsatt symptomatisk förbättring.

Gastrinom/Zollinger-Ellisons syndrom

Behandling med protonpumpshämmare eller H₂-receptorblockerande medel kontrollerar i regel magsyrahyperssekretion. Diarré däremot, som också är ett vanligt symptom, lindras inte tillräckligt av protonpumpshämmare eller H₂-receptorblockerande medel. Octreotide ratiopharm kan bidra till att ytterligare minska magsyrahyperssekretion och förbättra symptom, inklusive diarré, eftersom det leder till suppression av förhöjda gastrinnivåer hos vissa patienter.

Insulinom

Administration av oktreotid ger en minskning av cirkulerande immunreaktivt insulin. Hos patienter med operabla tumörer kan oktreotid preoperativt hjälpa till att återställa och upprätthålla normoglykemi. Hos patienter med inoperabla benigna eller maligna tumörer kan den glykemiska kontrollen förbättras även utan samtidig bibehållen reduktion av cirkulerande insulinnivåer.

Avancerade neuroendokrina tumörer utgående från midgut eller av okänd primär lokalisering där tumör av icke-midguttyp har uteslutits

Resultatet från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (PROMID) visar att oktreotid depotinjektion hämmar tumörtillväxten hos patienter med avancerad neuroendokrin midgut tumör. 85 patienter randomiserades till behandling med oktreotid depotinjektion, 30 mg var 4:e vecka, (n=42) eller placebo (n=43) i 18 månader eller fram tills tumörprogression eller dödsfall.

Huvudsakliga inklusionskriterier var: tidigare medicinskt obehandlad, histologiskt bekräftad väldifferentierad lokalt inoperabel eller metastatisk, funktionellt aktiv eller inaktiv neuroendokrin tumör/karcinom; med primärtumör utgående från midgut eller av okänt ursprung, sedan primärtumör från annan lokal än midgut såsom exempelvis bukspottkörtel och thorax uteslutits.

Primär endpoint var tid till tumörprogression eller tumörrelaterad död (TTP).

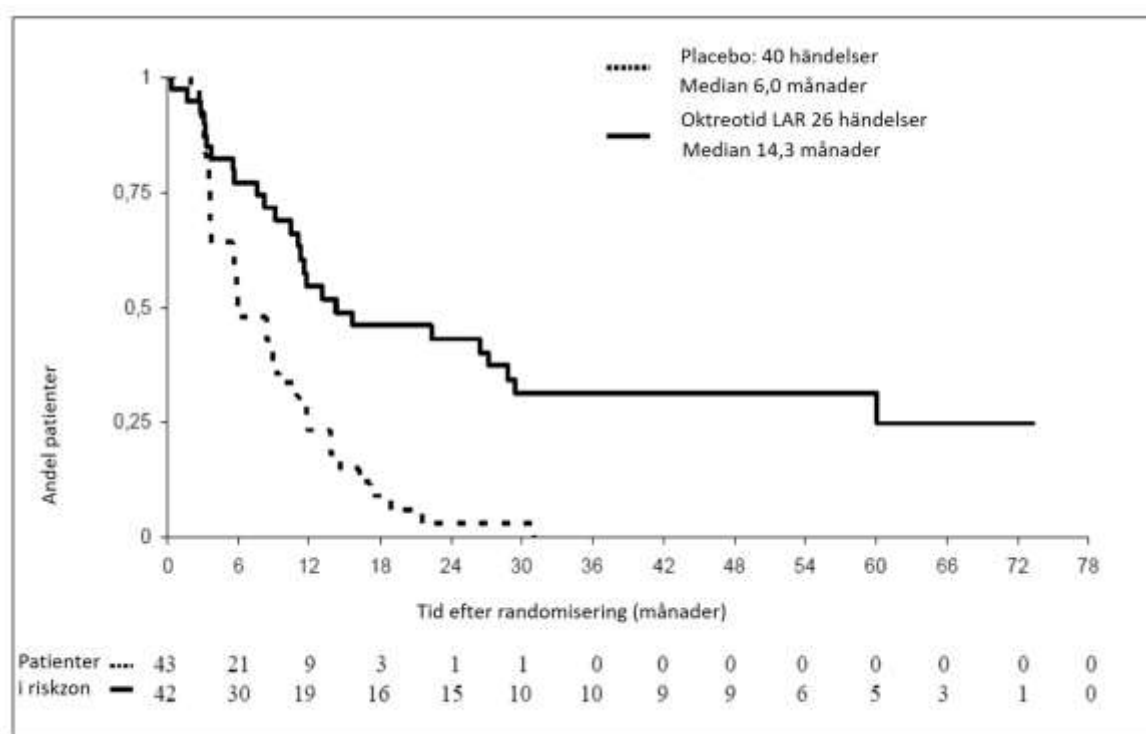
I intent-to-treat-analyspopulationen (ITT) (alla randomiserade patienter) noterades 26 respektive 41 fall av tumörprogression eller tumörrelaterad död i oktreotid depotinjektion-

respektive placebo-gruppen (HR = 0,32; 95 % KI, 0,19 till 0,55; p-värde = 0,000015).

I den konservativa ITT (kITT) analyspopulationen, i vilken 3 patienter censurerades vid randomisering, observerades 26 respektive 40 fall av tumörprogression eller tumörrelaterad död i oktreotid depotinjektion- respektive placebo-gruppen (HR = 0,34; 95 % KI, 0,20 till 0,59; p-värde = 0,000072; fig 1). Mediantiden till tumörprogression var 14,3 månader (95 % KI, 11,0 till 28,8 månader) i oktreotid depotinjektion-gruppen och 6,0 månader (95 % KI, 3,7 till 9,4 månader) i placebo-gruppen.

I per-protokoll analyspopulationen (PP), i vilken ytterligare patienter censurerades vid avslutad studiebehandling, observerades tumörprogression eller tumörrelaterad död hos 19 respektive 38 patienter som fick oktreotid depotinjektion respektive placebo (HR = 0,24; 95 % KI, 0,13 till 0,45; p-värde = 0,0000036)

Figur 1 Kaplan-Meier estimering av TTP, jämförelse mellan oktreotid depotinjektion och placebo (konservativ ITT population)



Log-ranktest stratifierat för funktionell aktivitet: p=0,000072, HR=0,34 [95% KI: 0,20-0,59]

Tabell 3 TTP resultat per analyspopulation

	TTP Händelser		Median TTP månader [95 % K.I.]		HR [95 % K.I.] p-värde *
	oktreotid depotinjektionsvätska	Placebo	oktreotid depotinjektionsvätska	Placebo	
ITT	26	41	ER	ER	0,32 [95% KI, 0,19 till 0,55] P=0,000015
kITT	26	40	14,3 [95% KI, 11,0 till 28,8]	6,0 [95% KI, 3,7 till 9,4]	0,34 [95% KI, 0,20 till 0,59] P=0,000072

PP	19	38	ER	ER	0,24 [95% KI, 0,13 till 0,45] P=0,0000036
ER=ej rapporterat; HR=hazard ratio; TTP=tid till tumörprogression; ITT=intention to treat; kITT=konservativ ITT; PP=per protokoll *Logrank test stratifierat utifrån funktionell aktivitet					

Behandlingseffekten var lika hos patienter med funktionellt aktiva (HR = 0,23, 95 % KI, 0,09 till 0,57) och inaktiva tumörer (HR = 0,25, 95 % KI, 0,10 till 0,59).

Efter 6 månaders behandling observerades stabil sjukdom hos 67 % av patienterna i oktreotid depotinjektion-gruppen och 37 % av patienterna i placebogruppen.

Rekryteringen avslutades i förtid baserat på den kliniskt signifikanta nyttan som observerades med oktreotid depotinjektion i den i förväg planerade interimanalysen.

Säkerheten av oktreotid depotinjektion i denna studie överensstämde med dess tidigare fastställda säkerhetsprofil.

Behandling av TSH-producerande hypofysadenom

Oktreotid depotinjektion, en i.m. injektion var 4:e vecka, har visats undertrycka förhöjda tyreoidhormoner, normalisera TSH och förbättra de kliniska tecknen och symptomen på hypertyreos hos patienter med TSH- utsöndrande adenom. Behandlingseffekten av oktreotid depotinjektion uppnådde statistisk signifikans jämfört med baseline efter 28 dagar och nyttan av behandlingen bibehölls i upp till 6 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en i.m. injektion av oktreotid depotinjektion når serumkoncentrationen av oktreotid en övergående initial topp inom 1 timme efter administrering, följt av en progressiv sänkning till en låg icke detekterbar oktreotidnivå inom 24 timmar. Efter den initiala toppen dag 1 förblir oktreotidnivån på subterapeutisk nivå under 7 dagar för de flesta patienter. Därefter ökar koncentrationerna av oktreotid igen och når konstanta nivåer omkring dag 14 som förblir relativt stabila under de följande 3-4 veckorna. Toppnivån dag 1 är lägre än nivåerna under konstant fas. Mindre än 0,5 % av den totala utsöndringen äger rum under dag 1. Efter omkring 42 dagar sjunker oktreotidkoncentrationen långsamt samtidigt med den slutliga nedbrytningen av i läkemedelsformen ingående polymer.

Hos patienter med akromegali uppgick konstanta nivåer av oktreotid depotinjektion efter singeldos av 10 mg, 20 mg och 30 mg till 358 ng/l, 926 ng/l respektive 1 710 ng/l. Steady state serumkoncentrationer av oktreotid som uppnås efter 3 injektioner med 4 veckors intervall, är högre med en faktor av ca 1,6 till 1,8 med nivåer 1 557 ng/l och 2 384 ng/l efter multipla injektioner av 20 resp. 30 mg oktreotid depotinjektion.

Hos patienter med karcinoida tumörer var steady statekoncentrationerna av oktreotid efter multipla injektioner med 10 mg, 20 mg och 30 mg oktreotid depotinjektion givna med 4 veckors intervall, också linjärt ökande med dos och var i medeltal (och median) 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l, resp. 3 928 (3 010) ng/l.

Ingen ackumulering av oktreotid utöver den som förväntas av överlappande frisättningsprofiler inträffade under en period på upp till 28 månatliga injektioner av oktreotid depotinjektion.

Distribution och metabolism

Oktreotids farmakokinetiska profil efter injektion av oktreotid depotinjektion återspeglar utsöndringsmönstret hos ingående polymer och dess bionedbrytning. Oktreotid distribueras enligt dess kända farmakokinetiska egenskaper, beskrivna för s.c. administrering, när det frigörs i den systemiska cirkulationen. Oktreotids distributionsvolym vid steady state är 0,27 l/kg och totalclearance är 160 ml/min. Plasmaproteinbindningen är 65 % och i stort sett inget läkemedel är bundet till blodkroppar.

Hos barn i åldern 7 till 17 år med hypotalamisk fetma gavs oktreotid depotinjektion 40 mg en gång per månad. Farmakokinetiska data med begränsad blodprovstagning visade på dalkoncentrationer av oktreotid i medelvärde på 1 395 ng/l efter den första injektionen och 2 973 ng/l vid steady-state. En hög interindividuell variabilitet observerades.

Steady-statekoncentrationerna av oktreotid är inte korrelerade med ålder och BMI, men måttligt korrelerade med kroppsvikt (52,3 till 133 kg) och det var en signifikant skillnad mellan manliga och kvinnliga patienter, ca 17 % högre för kvinnliga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende toxicitet vid akut och upprepad administrering, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxikologiska studier hos djur visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier hos djur gav inga bevis för teratogena effekter, effekter på embryo/fetal utveckling eller andra reproduktionseffekter på grund av oktreotid vid doser upp till 1 mg/kg/dag. Viss fördröjning av den fysiologiska tillväxten noterades hos avkomman hos råttor vilken var övergående och kan kopplas till GH-hämning till följd av överdriven farmakodynamisk aktivitet (se avsnitt 4.6).

Inga specifika studier har utförts på juvenila råttor. I de pre-och postnatala utvecklingsstudierna observerades minskad tillväxt och mognad i F1-avkomman till honor där oktreotid gavs under hela graviditeten och amningsperioden. Fördröjd nedstigning av testiklarna observerades hos hanar i F1-avkommor, men fertiliteten hos de påverkade F1 ungarna förblev normal. Således var ovan nämnda observationer övergående och anses vara en följd av GH-hämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver (Injektionsflaska):

Poly (DL-laktid-co-glykolid)

Mannitol (E421)

Spädningsvätska (Förfylld spruta):

Karmellosnatrium

Mannitol (E421)

Poloxamer

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Octreotide ratiopharm kan förvaras vid högst 25 °C under injektionsdagen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Octreotide ratiopharm 10 mg:

Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett mörkblått snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi) med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Octreotide ratiopharm 20 mg:

Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett orange snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi) med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Octreotide ratiopharm 30 mg:

Varje enhet innehåller en injektionsflaska av glas med gummipropp (klorbutylgummi), förseglad med ett mörkrött snäpplock av aluminium, med pulver till injektionsvätska, suspension och en färglös förfylld glasspruta med främre propp och kolvpropp (brombutylgummi) med 2 ml spädningsvätska, sampackade i ett plasttråg med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Förpackningar med en och tre enheter finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

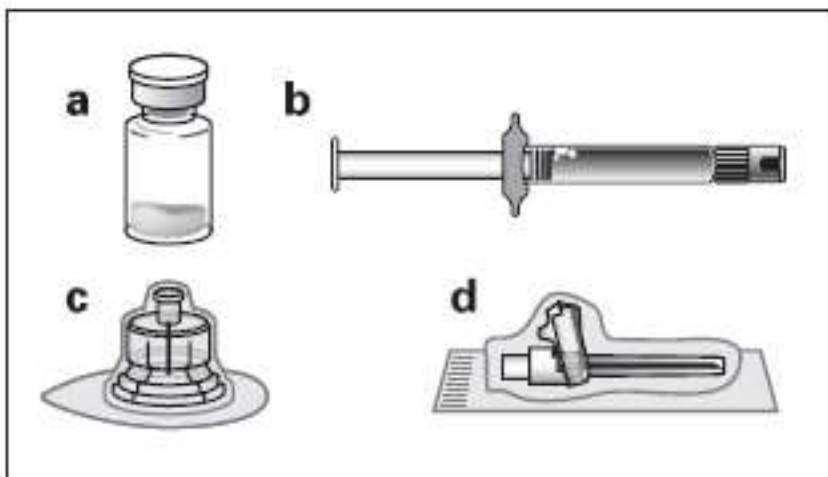
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för beredning och intramuskulär injektion av Octreotide ratiopharm

ENDAST FÖR DJUP INTRAGLUTEAL INJEKTION

Inkluderat i injektionsförpackningen



- b. En injektionsflaska som innehåller Octreotide ratiopharm pulver.
- c. En förfylld spruta med spädningsvätska för beredning.
- d. En flaskadapter för beredning av läkemedlet.
- e. En säkerhetskanyl för injektion.

Följ noggrant instruktionerna nedan för att säkerställa korrekt beredning av Octreotide ratiopharm innan djup intramuskulär injektion.

Det finns 3 kritiska steg vid beredning av Octreotide Ratiopharm. **Om de inte följs kan det leda till att läkemedlet inte administreras på ett korrekt sätt.**

- **Injektionsförpackningen måste inta rumstemperatur.** Ta ut injektionsförpackningen ur kylan och låt den stå i rumstemperatur i minst 30 minuter innan beredningen, men överstig ej 24 timmar.
- Efter tillsats av spädningsvätskan, **säkerställ att pulvret är helt mättat (genomfuktat)** genom att låta injektionsflaskan stå i minst 5 minuter.
- Efter mättnad, **skaka injektionsflaskan måttligt** i horisontell riktning under minst 30 sekunder **tills dess att en enhetlig suspension bildas**. Octreotide ratiopharm suspension ska beredas **omedelbart** före administrering.

Octreotide ratiopharm bör endast ges av utbildad hälsovårdspersonal.

Steg 1

- Ta ut Octreotide ratiopharm injektionsförpackningen från kylförvaringen.

OBSERVERA: Det är viktigt att spädningsprocessen inte påbörjas förrän injektions-förpackningen nått rumstemperatur. Låt förpackningen stå i rumstemperatur i minst 30 minuter före beredning, men överstig inte 24 timmar.



Notera: Injektionsförpackningen kan åter kylförvaras vid behov.

Steg 2

- Ta bort plastlocket från injektionsflaskan och desinficera injektionsflaskans gummipropp med en spritservett.
- Avlägsna blisterfilmen och ta ut flaskadaptern från förpackningen genom att hålla mellan den vita

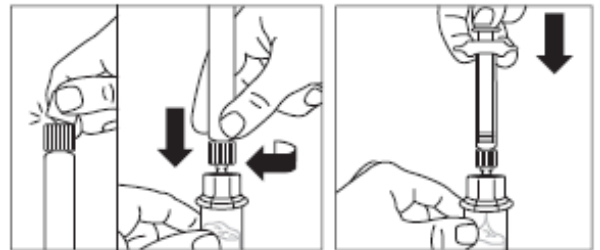


luerhatten och kjolen. **RÖR INTE** någonstans på spetsen på adaptern.

- Placera injektionsflaskan på en plan yta. Håll flaskadaptern på toppen av injektionsflaskan och tryck ned fullständigt så att den sätts på plats; vilket bekräftas genom ett hörbart "klick".
- Rengör spetsen av injektionsflaskans adapter med en spritservett.

Steg 3

- Dra av den mjuka vita kapsylen från den förfyllda sprutan med spädningsvätska och skruva på sprutan på flaskadaptern.
- Tryck långsamt ner kolven hela vägen för att tömma all spädningsvätska i injektionsflaskan.



Steg 4

OBSERVERA: Det är viktigt att låta injektionsflaskan stå i minst 5 minuter för att säkerställa att spädningsvätskan har mättat pulvret helt.

Viktigt: Det är normalt att kolven rör sig uppåt på grund av ett lätt övertryck i injektionsflaskan.

- **Förbered patienten för injektion.**

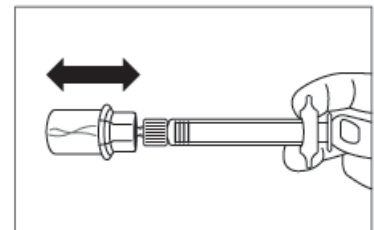


Steg 5

- Efter mätnad, se till att kolven trycks hela vägen ner i sprutan.

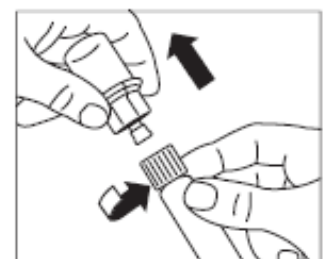
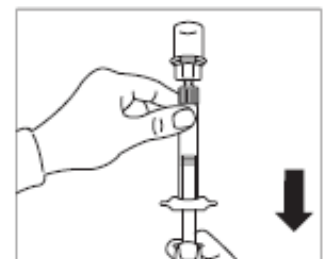
OBSERVERA: Håll kolven intryckt och skaka injektionsflaskan måttligt

i horisontell riktning **i minst 30 sekunder** så att pulvret är fullständigt suspenderat (jämn mjölkig suspension). **Om pulvret inte är fullständigt suspenderat, skaka måttligt igen i ytterligare 30 sekunder.**



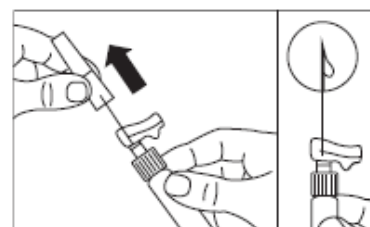
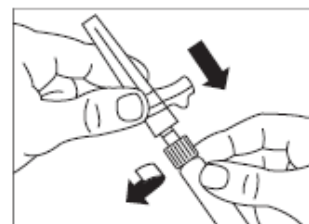
Steg 6

- Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ner, dra långsamt kolven bakåt och dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan.
- Skruva av sprutan från flaskadaptern.



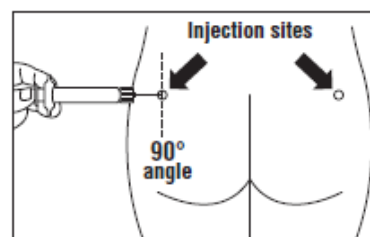
Steg 7

- Förbered injektionsstället med en spritservett.
- Skruva på säkerhetskanylen på sprutan.
- Om administrering inte sker omedelbart, **skaka försiktigt på sprutan igen** för att säkerställa en mjölkig jämn suspension.
- Dra av skyddslocket från kanylen.
- Knacka försiktigt på sprutan för att avlägsna synliga bubblor och tryck ut dem från sprutan.
- Fortsätt **omedelbart** till steg 8 för administrering till patienten. **Varje försening kan orsaka sedimentering.**



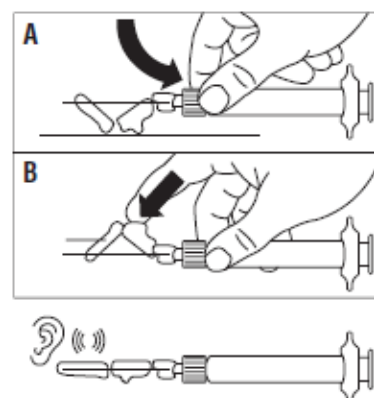
Steg 8

- Octreotide ratiopharm får endast ges som djup intramuskulär injektion, **ALDRIG** intravenöst.
- För in kanylen fullständigt i vänster eller höger glutealmuskel i en 90° vinkel mot huden.
- Dra tillbaka kolven långsamt för att kontrollera att inget blodkärl har träffats (byt injektionsställe om ett blodkärl har träffats).
- Tryck långsamt ner kolven med **konstant tryck** tills sprutan är tom. Dra ut kanylen från injektionsstället och aktivera säkerhetsskyddet (enligt **Steg 9**).



Steg 9

- Aktivera säkerhetsskyddet över kanylen genom en av följande två metoder:
 - tryck ner den gångjärnsförsedda delen av säkerhetsskyddet mot en hård yta (bild A)
 - tryck gångjärnet framåt med ditt finger (bild B).
- Ett hörbart "klick" bekräftar korrekt aktivering.
- OBS: Notera injektionsstället på patienten och **alternera månadsvis**.
- Kassera sprutan omedelbart (i avfallsbehållare).



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 35637
20 mg: 35638
30 mg: 35639

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.7.2019