

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos
Octreotide Pfizer 100 mikrog/ml injektioneste, liuos
Octreotide Pfizer 500 mikrog/ml injektioneste, liuos
Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 50 mikrogrammaa oktreotidia.

Octreotide Pfizer 100 mikrog/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 100 mikrogrammaa oktreotidia.

Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 200 mikrogrammaa oktreotidia.

Octreotide Pfizer 500 mikrog/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 500 mikrogrammaa oktreotidia.

Octreotide Pfizer injektioneste, liuos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 g) per 1 ml liuosta eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireiden hillitseminen ja plasman kasvuhormoni- ja IGF-1-pitoisuuksien pienentäminen akromegaliapotilailla, joiden tilaa ei saada riittävästi hallintaan leikkaushoidolla tai sädehoidolla. Octreotide Pfizer on tarkoitettu myös akromegaliapotilaille, joille leikkaushoito ei sovellu tai jotka eivät halua leikkaushoitoa, tai käytettäväksi väliaikaisena hoitona, kunnes sädehoidon täysi teho tulee esiin.

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

Octreotide Pfizer ei vaikuta itse kasvaimeen eikä se ole tässä potilasryhmässä kuratiivinen hoito.

Haimaleikkauksen jälkeisten komplikaatioiden ehkäisy.

Kirroosipotilaiden päivystysluonteinen hoito mahalaukun ja ruokatorven laskimolaajentumien verenvuodon tyrehtyttämiseksi ja uusien verenvuotojen ehkäisemiseksi. Octreotide Pfizer -hoitoa on käytettävä yhdessä spesifisen hoidon kuten endoskooppisen skleroterapian kanssa.

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.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akromegalia

Aluksi 0,05–0,1 mg injektiona ihon alle 8 tai 12 tunnin välein. Annostusta muutetaan kasvuhormonin (GH) ja IGF-1:n pitoisuuksien kuukausittaisen määritysten (tavoite: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 normaalialueella) sekä kliinisten oireiden ja siedettävyyden perusteella. Useimmilla potilailla optimaalinen vuorokausiannos on 0,3 mg. Enimmäisannosta (1,5 mg/vrk) ei saa ylittää. Jos potilas saa vakaa-annoksista Octreotide Pfizer -hoitoa, GH-pitoisuudet on määritettävä 6 kuukauden välein.

Jos GH-pitoisuus ei pienene merkittävästi ja kliiniset oireet eivät lieviy lainkaan 3 kuukauden kuluessa Octreotide Pfizer -hoidon aloittamisesta, hoito on lopetettava.

Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

Aluksi 0,05 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa injektiona ihon alle. Annostusta voidaan suurentaa vähitellen 0,1–0,2 milligrammaan kolmesti vuorokaudessa kliinisen vasteen, kasvaimen erittämien hormonien pitoisuusmuutosten (karsinoidikasvainten kohdalla virtsaan erittyvän 5-hydroksiindolietikkahappomäärän) ja siedettävyyden perusteella. Poikkeustapauksissa voidaan tarvita suurempia annoksia. Ylläpitoannosta muutetaan potilaskohtaisesti.

Karsinoidikasvainpotilailla hoito on lopetettava, mikäli suotuisaa vastetta ei tule esiin, kun Octreotide Pfizer -hoitoa on käytetty suurimmilla siedetyillä annoksilla 1 viikon ajan.

Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

0,1 mg kolmesti vuorokaudessa injektiona ihon alle 7 peräkkäisenä päivänä. Hoito aloitetaan leikkauspäivänä viimeistään 1 tunti ennen laparotomiaa.

Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumat

25 mikrog/h 5 päivän ajan jatkuvana laskimoinfuusiona. Octreotide Pfizer -valmiste voidaan antaa fysiologisella suolaliuoksella laimennettuna.

Kirroosipotilailla, joilla on vuotavia mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumia, Octreotide Pfizer on ollut hyvin siedetty, kun sitä on annettu jatkuvasti laskimoon enintään 50 mikrog/h annoksina 5 päivän ajan.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

Yleisimmin tehokas annostus on 100 mikrog kolmesti vuorokaudessa injektiona ihon alle. Annosta voidaan muuttaa tyreotropiini- ja kilpirauhashormonivasteen perusteella. Vähintään 5 päivän hoito on tarpeen tehon arvioimiseksi.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Ei ole näyttöä siitä, että Octreotide Pfizer -valmisteen siedettävyyden huonontuisi tai tarvittava annostus muuttuisi iäkkäillä potilailla.

Käyttö lapsilla

Octreotide Pfizer -valmisteen käytöstä lapsilla on niukasti kokemusta.

Käyttö maksan vajaatoimintapotilailla

Maksakirroosipotilailla lääkkeen puoliintumisaika voi pidentyä, jolloin ylläpitoannostusta on muutettava.

Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut oktreotidin kokonaisaltistukseen (AUC) ihon alle annettavien injektioita käytettäessä. Octreotide Pfizer -annosta ei siis tarvitse muuttaa.

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 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

Oktreotidi estää kolekystokiniinin eritystä, mikä vähentää sappirakon supistuvuutta ja suurentaa mikroskooppisten sappisaostumien ja sappikivien muodostumisriskiä. Sappikivien ilmaantuvuus Octreotide Pfizer -hoidon yhteydessä on arviolta 15–30 %. Koko väestössä niiden ilmaantuvuus on 5–20 %. On siis suositeltavaa kaikukuvata sappirakko ennen Octreotide Pfizer -hoitoa ja noin 6–12 kuukauden välein hoidon aikana. Octreotide Pfizer -hoitoa saavilla potilailla esiintyvät sappikivet ovat yleensä oireettomia. Oireiset sappikivet on hoidettava joko sappihapoilla toteutettavalla liuotushoidolla tai leikkauksella.

Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

Gastroenteropankreaattisten endokriinisten kasvainten hoidon aikana Octreotide Pfizer -hoidolla saavutettu oireiden hallinta voi harvinaisissa tapauksissa heikentyä äkillisesti, jolloin vaikeat oireet uusiutuvat nopeasti. Jos hoito lopetetaan, oireet voivat vaikeutua tai uusiutua.

Glukoosimetabolia

Octreotide Pfizer estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin vapautumista ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Aterianjälkeinen glukoosinsieto voi heikentyä, ja joillakin potilailla on ilmoitettu, että lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa pitkittynyttä hyperglykemiaa. Myös hypoglykemiaa on ilmoitettu.

Insulinoomapotilailla oktreotidi voi syventää hypoglykemiaa ja pidentää sen kestoja. Tämä johtuu siitä, että oktreotidi estää kasvuhormonin ja glukagonin eritystä suhteessa voimakkaammin kuin insuliinieritystä ja sen insuliinieritystä estävä vaikutus on lyhytkestoisempi. Näiden potilaiden vointia on seurattava tarkoin Octreotide Pfizer -hoidon aloittamisen yhteydessä ja kaikkien annostusmuutosten yhteydessä. Veren glukoosipitoisuuksien huomattavaa vaihtelua voidaan ehkä vähentää käyttämällä pienempiä, tiheämmin annosteltavia annoksia.

Octreotide Pfizer -hoito voi vähentää insuliinin tarvetta tyypin 1 diabetespotilailla. Ei-diabeetikoilla ja tyypin 2 diabetespotilailla, joilla on osittain säilyneet insuliinireservit, Octreotide Pfizer -valmisteen anto voi suurentaa aterioinnin jälkeistä veren glukoosipitoisuutta. Glukoosinsiedon ja diabeteshoidon seuranta on siis suositeltavaa.

Ruokatorven laskimolaajentumat

Asianmukainen veren glukoosipitoisuuden seuranta on välttämätöntä, koska ruokatorven laskimolaajentumien vuotoepisodeihin liittyy suurentunut insuliinihoitoa vaativan diabeteksen kehittymisriski. Jos potilaalla on entuudestaan diabetes, vuotoepisodeihin liittyy insuliinitarpeen muutoksen suurentunut riski.

Paikallisreaktiot

Rotilla (lähinnä uroksilla) tehdyssä 52 viikon pituisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin sarkoomia ihon alle annettujen injektioiden antopaikassa vain suurimmalla annoksella (noin 8 kertaa ihmisen enimmäisannos kehon pinta-alan mukaan laskettuna). Koirilla tehdyssä 52 viikon pituisessa toksisuustutkimuksessa ei havaittu hyperplasiaa eikä neoplastisia muutoksia ihon alle annettujen injektioiden antopaikassa. Potilailla, jotka ovat saaneet Octreotide Pfizer -hoitoa enintään 15 vuoden ajan, ei ole ilmoitettu kasvainten muodostumista injektiokohtaan. Kaikki nyt saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että rotilla havaitut löydökset ovat lajispesifisiä eivätkä vaikuta lääkkeen käyttöön ihmisellä (ks. kohta 5.3).

Ravitsemus

Oktreotidi voi vaikuttaa joillakin potilailla ravinnon rasvojen imeytymiseen.

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

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 Pfizer -valmistetta (ks. kohta 4.4).

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

Oktreotidin on todettu vähentävän siklosporiinin imeytymistä suolesta ja hidastavan

simetidiinin imeytymistä suolesta.

Oktreotidin ja bromokriptiinin samanaikainen anto suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) oktreotidin käytöstä raskaana oleville naisille ja noin yhdessä kolmasosassa näistä raskaustapauksista lopputulos on tuntematon. Suurin osa saaduista raporteista koskee oktreotidin markkinoille tulon jälkeistä käyttöä, ja yli 50 % tiedossa olevista raskaudenaikaisista altistuksista koskee akromegaliapotilaita. Useimmissa tapauksissa oktreotidialtistus tapahtui ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja annos oli 100–1 200 mikrog/vrk Octreotide Pfizer -valmistetta ihon alle tai 10–40 mg oktreotidia lihakseen (injektiokuiva-ainetta ja liuotinta, suspensiota varten) 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 Pfizer -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Octreotide Pfizer -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita, jos heillä on Octreotide Pfizer -hoidon aikana 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 olivat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, päänsärky, sappikivet, hyperglykemia ja ummetus. Muita yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat huimaus, paikallinen kipu, mikroskooppiset sappisaostumat, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen), ulosteiden löysyys, heikentynyt glukoosinsieto, oksentelu, voimattomuus ja hypoglykemia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat taulukossa 1 lueteltavat haittavaikutukset on kerätty kliinisistä oktreotiditutkimuksista:

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

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset:	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat.
Yleiset:	Dyspepsia, oksentelu, vatsan pullotus, rasvaripuli, ulosteiden löysyys, ulosteiden värimuutokset.
Hermosto	
Hyvin yleiset:	Päänsärky.
Yleiset:	Huimaus.
Umpieritys	
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 ravitseminen	
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	
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

Immuunijärjestelmä Anafylaksia, allergia-/yliherkkyysreaktiot.
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 gammaglutamyyli transferaasipitoisuudet.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Harvinaisissa tapauksissa ruoansulatuselimistön haittavaikutukset voivat muistuttaa akuuttia suolitukosta, ja niihin voi liittyä etenevää vatsan pullotusta, vaikeaa epigastriumaluetta kipua, vatsan arkuutta ja vatsanpeitteiden jännittymistä (défence).

Ruoansulatuselimistön haittatapahtumien esiintymistiheyden tiedetään pienenevän ajan mittaan, kun hoitoa jatketaan.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia voidaan vähentää välttämällä aterioiden nauttimista ihon alle annettavien Octreotide Pfizer -annosten antoajankohdan yhteydessä eli pistämällä lääke aterioiden välillä tai nukkumaanmenon yhteydessä.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annettavien injektioiden antopaikassa voi esiintyä kipua tai kirvelyä, kihelmöintiä tai poltetta sekä punoitusta ja turvotusta. Oireet kestävät vain harvoin yli 15 minuuttia. Paikallisoireita voidaan vähentää antamalla liuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen injisointia tai injisoimalla pienempi tilavuus väkevämpää liuosta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Haimaentsyymit

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta ensimmäisten tuntien tai päivien kuluessa ihon alle annettavan Octreotide Pfizer -hoidon aloittamisesta. Se on korjautunut, kun lääkitys on lopetettu. Pitkäaikaista, ihon alle annettavaa Octreotide Pfizer -hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös sappikivien aiheuttamaa haimatulehdusta.

Sydän

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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Lapsilla ja aikuisilla on ilmoitettu rajallinen määrä vahingossa tapahtuneita oktreotidin yliannostuksia. Aikuisilla annokset vaihtelivat välillä 2 400–6 000 mikrog/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infuusiona (100–250 mikrog/h) tai ihon alle (1 500 mikrog kolmesti vuorokaudessa). Ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat sydämen rytmihäiriöt, hypotensio, sydämenpysähdys, aivojen hypoksia, haimatulehdus, rasvamaksa, ripuli, heikkous, letargia, painon lasku, hepatomegalia ja maitohappoasidoosi.

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

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

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Terveillä henkilöillä oktreotidin on osoitettu estävän

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

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

Akromegaliapotilailla oktreotidi pienentää plasman GH- ja IGF-1-pitoisuuksia. GH-pitoisuudet pienenevät vähintään 50 % jopa 90 %:lla potilaista, ja seerumin GH-pitoisuus pienenee tasolle < 5 ng/ml noin puolessa tapauksista. Useimmilla potilailla oktreotidi vähentää huomattavasti taudin kliinisiä oireita kuten päänsärkyä, ihon ja pehmytkudosten turvotusta, voimakasta hikoilua, nivelkipua ja parestesiaa. Jos potilaalla on suuri aivolisäkeadenooma, oktreotidihoito saattaa johtaa kasvainmassan kutistumiseen.

Jos potilaalla on gastroenteropankreaattisen endokriinisen järjestelmän toiminnallinen kasvain, oktreotidi vaikuttaa moniin taudin kliinisiin piirteisiin, sillä se vaikuttaa laaja-alaisesti umpieritykseen. Kliininen tila voi kohentua ja oireet voivat lievitä, vaikka potilailla olisi edelleen kasvaimen aiheuttamia oireita aiemmista hoidoista huolimatta (esim. leikkaushoito, maksavaltimon embolisaatio ja eri kemoterapiat, kuten streptotsosiini ja 5-fluorourasiili).

Oktreotidi vaikuttaa seuraavasti eri kasvaintyyppeihin:

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 biokemiallinen tunnusmerkki on vasoaktiivisen suolieptidin (VIP) liikaeritys. Useimmissa tapauksissa oktreotidin anto vähentää taudille tyypillistä vaikeaa sekreterista 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. Oktreotidi voi pienentää edelleen mahahapon liikaeritystä ja lievittää oireita, mm. ripulia, sillä se pienentää joillakin potilailla suurentuneita gastriinipitoisuuksia.

Insulinoomat

Oktreotidin anto pienentää immunoreaktiivisen insuliinin pitoisuutta verenkierrossa, mutta vaikutus voi olla lyhytkestoinen (noin 2 h). Potilailla, joiden kasvaimia voidaan leikata, oktreotidi saattaa auttaa palauttamaan normoglykemian ja ylläpitämään sitä ennen leikkausta. Jos potilaalla on hyvän- tai pahanlaatuisia kasvaimia joita ei voida leikata, glukoositasapaino

saattaa parantua, vaikka verenkierron insuliinipitoisuus ei samalla pieneneäkään pitkäaikaisesti.

Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

Haimaleikkauspotilailla Octreotide Pfizer -valmisteen peri- ja postoperatiivinen anto pienentää tyypillisten leikkauksenjälkeisten komplikaatioiden ilmaantuvuutta (esim. haimafistelit, abskessit ja niistä johtuva sepsis, leikkauksenjälkeinen akuutti haimatulehdus).

Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumat

Jos potilaalla on kirroosista johtuvaa mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumien verenvuotoa, oktreotidin anto yhdessä spesifisen hoidon (esim. skleroterapian) kanssa edistää vuodon hallintaa, vähentää verenvuodon varhaista uusiutumista ja verensiirtojen tarvetta ja parantaa 5 päivän elossaoloprosentteja. Oktreotidin tarkkaa vaikutustapaa ei tunneta. On kuitenkin esitetty, että oktreotidi vähentää splanknikusverenkiertoa estämällä vasoaktiivisten hormonien (esim. VIP, glukagoni) toimintaa.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

Oktreotidin hoitovaikutuksia seurattiin prospektiivisesti 21 potilaalla ja nämä tulokset yhdistettiin 37 julkaistun tapauksen sarjaan. Niistä 42 potilaasta, joiden osalta löytyi arvioitavissa olevaa biokemiallista dataa, 81 % (n = 34) saavutti tyydyttävät tulokset (TSH-pitoisuuden lasku vähintään 50 %:lla ja merkittävä kilpirauhashormonipitoisuuksien lasku) ja 67 % (n = 28) TSH:n sekä kilpirauhashormonien normalisoitumisen. Näiden potilaiden vaste säilyi koko hoitojakson ajan (enimmillään 61 kuukautta; keskimäärin 15,7 kuukautta).

Kliinisten oireiden selkeää paranemista raportoitiin 19 potilaalla niistä 32:sta, joilla oli kliininen hypertyreoosi. Kasvaimen tilavuuden pienentymistä yli 20 %:lla havaittiin 11 tapauksessa (41 %) ja 4 tapauksessa (15 %) kasvain pieneni yli 50 %. Varhaisin kasvaimen pieneneminen raportoitiin 14 vuorokauden hoidon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle injisoitu oktreotidi imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30 minuutissa.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 0,27 l/kg ja kokonaispuhdistuma 160 ml/min. 65 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Oktreotidin sitoutuminen verisoluihin on mitättömän vähäistä.

Eliminaatio

Ihon alle annetun lääkkeen eliminaation puoliintumisaika on 100 minuuttia. Laskimoinjektion jälkeen valmiste eliminoituu kaksivaiheisesti. Vaiheiden puoliintumisajat ovat 10 ja 90 minuuttia. Valtaosa peptidistä erittyy ulosteeseen, ja noin 32 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Erityisryhmät

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

Lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla mutta ei rasvamaksapotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta

sekä lisääntymistoksisuutta koskevien eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta, alkio-/sikiötoksisuudesta eikä muista lisääntymiseen kohdistuvista vaikutuksista, kun P-sukupolvelle annettiin enintään 1 mg/kg/vrk 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 tehty spesifisiä tutkimuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin kasvun ja kypsyntymisen heikentymistä F1-sukupolven poikasilla, joiden emoilta oli annettu oktreotidia koko tiineys- ja imetyskauden ajan. F1-sukupolven urospoikasilla havaittiin kivesten myöhästynyttä laskeutumista, mutta niiden hedelmällisyys säilyi normaalina. Siten yllä mainitut löydökset olivat ohimeneviä, ja niiden arveltiin johtuvan kasvuhormonierityksen estosta.

Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus

Rotilla, jotka saivat enintään 1,25 mg:n päivittäiset oktreotidiannokset/kg, todettiin fibrosarkoomia ihonalaisen injektion pistoskohdassa 52, 104 ja 113/116 viikon jälkeen. Fibrosarkoomia ilmeni pääosin joillakin uroksilla. Paikallisia kasvaimia esiintyi myös kontrolliryhmän rotilla, mutta näiden kasvainten kehitys johtui järjestäytymättömästä sidekudosmuodostuksesta, jonka syynä puolestaan oli pitkittynyt ärsytys pistoskohdissa. Hapan maitohappo/mannitoli-vehikkeli tehosti tätä ärsyttävää vaikutusta. Tämä epäspesifi kudosreaktio näytti olevan tyypillinen juuri rotille. Neoplastisia vaurioita ei todettu hiirillä, jotka saivat enintään 2 mg oktreotidia/kg ihonalaisina pistoksina päivittäin 98 viikon ajan, eikä koirilla, jotka saivat tätä lääkeainetta ihonalaisina pistoksina 52 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Natriumasetaattitrihydraatti (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos sisältää myös fenolia säilytysaineena.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Oktreotidiasetaatti ei ole stabiili täydellisissä parenteraalisissa ravintoliuoksissa (TPN).

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

Octreotide Pfizer 100 mikrog/ml injektioneste, liuos

Avaamattoman pakkauksen kestoika: 3 vuotta.

Kestoaika avaamisen jälkeen: Tuote pitää käyttää heti ja käyttämättä jäänyt liuos pitää hävittää.

Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: Tuote pitää käyttää heti ja käyttämättä jäänyt liuos pitää hävittää.

Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

Lääkevalmiste alkuperäispakkauksessa: 2 vuotta.

Avattuja pulloja voidaan säilyttää 2 viikkoa alle 25 °C:ssa päivittäistä käyttöä varten.

Kontaminaation estämiseksi suositellaan, että injektio pullon korkki lävistetään enintään kymmenen kertaa.

6.4 Säilytys**Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos****Octreotide Pfizer 100 mikrog/ml injektioneste, liuos****Octreotide Pfizer 500 mikrog/ml injektioneste, liuos****Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos**

Avaamaton pakkaus: säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä. Säilytä injektio pullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**Octreotide Pfizer 50 mikrog/ml injektioneste, liuos****Octreotide Pfizer 100 mikrog/ml injektioneste, liuos****Octreotide Pfizer 500 mikrog/ml injektioneste, liuos**

2 ml:n tyyppi I ruskeat lasiset injektio pullot injektio ta varten, teflonpäällysteinen kumitulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava muovikorkki. Sisältää 1 ml Octreotide Pfizer -injektio nestettä.

Pakkauksessa on viisi injektio pullon, joissa kussakin on 1 ml injektio nestettä.

Octreotide Pfizer 200 mikrog/ml injektioneste, liuos

5 ml:n tyyppi I ruskeat lasiset injektio pullot injektio ta varten, teflonpäällysteinen kumitulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava muovikorkki. Sisältää 5 ml Octreotide Pfizer -injektio nestettä.

Yhden injektio pullon pakkaus sisältää 5 ml injektio nestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen injektio pullon sisältää kirkasta, väritöntä liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Kerta-annosinjektio pullon (50 mikrog/ml, 100 mikrog/ml, 500 mikrog/ml) on vain yhtä käyttökertaa varten.

Ihonalainen injektio

Potilaat voidaan opastaa itse antamaan ihonalaiset injektionsa, jolloin heidän pitää saada täsmälliset ohjeet lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Paikallisten oireiden vähentämiseksi suositetaan, että injektio liuos on huoneenlämpöinen ennen injektio n antamista.

Useita injektioita lyhyin välein samaan paikkaan olisi vältettävä.
Kontaminaation estämiseksi suositellaan, että moniannosinjektiopullon (200 mikrog/ml) korkki lävistetään enintään kymmenen kertaa.

Laskimonsisäinen infuusio

Parenteraaliset lääkkeet tulee tarkistaa visuaalisesti värin muuttumisen tai kiinteiden hiukkasten suhteen ennen antamista. Laimennetun Octreotide Pfizer -liuoksen (oktreotidiasetaatti) kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 7 päivän ajalta alle 25 °C lämpötilassa, kun valmistetta on säilytetty PVC-pussissa tai polypropyleeniruiskussa 0,9-prosenttiseen suolaliuokseen laimennettuna. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos tulisi mieluummin käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilyttäminen ennen käyttöä on käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C lämpötilassa, jollei laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Injektioliuos on saatettava taas huoneenlämpöiseksi ennen injektion antamista.

Kun Octreotide Pfizer -valmistetta annetaan iv-infuusiona, yhden 500 mikrog:n injektiopullo laimennetaan tavallisesti 60 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta, ja infuusioliuos olisi annettava infuusiopumpun kautta. Tätä toistetaan niin usein kuin tarvitaan, kunnes määrätty hoitoajan kesto saavutetaan. Octreotide Pfizer -valmistetta on myös annettu infuusiona pienempinä konsentraatioina.

Käyttämätön liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mikrogrammaa/ml: 23217
100 mikrogrammaa/ml: 23218
200 mikrogrammaa/ml: 23219
500 mikrogrammaa/ml: 23220

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.02.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017