

8. september 2022

PRODUKTRESUMÉ
for

Octreotide "Pfizer", injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
25002

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Octreotide "Pfizer"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Octreotide "Pfizer" 50 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning
Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 50 mikrogram octreotid som octreotidacetat.

Octreotide "Pfizer" 100 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning
Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 100 mikrogram octreotid som octreotidacetat.

Octreotide "Pfizer" 500 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning
Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 500 mikrogram octreotid som octreotidacetat.

Octreotide "Pfizer" 200 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning
Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 200 mikrogram octreotid som octreotidacetat (multidosishætteglas).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Symptomatisk kontrol og reduktion af plasmakoncentrationen af væksthormon (growth hormone, GH) og IGF-1 (insulinlignende vækstfaktor) hos patienter med akromegali, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med kirurgi eller strålebehandling. Octreotide "Pfizer" er også

indiceret til akromegalipatienter, som ikke er egnede til, eller som ikke ønsker, operation eller midlertidigt, indtil strålebehandling er fuldt effektiv.

Lindring af symptomer associeret med funktionelle gastro-entero-pankreatiske (GEP) endokrine tumorer, såsom karcinoide tumorer med træk af karcinoidt syndrom (se pkt. 5.1).

Octreotide "Pfizer" er ikke antitumorbehandling og er ikke kurativt hos disse patienter.

Forebyggelse af komplikationer ved pankreaskirurgi.

Akut behandling for at stoppe blødning fra gastro-øsofageale varicer hos cirrosepatienter og forebyggelse af, at blødning genopstår. Octreotide "Pfizer" skal anvendes sammen med anden specifik behandling, f.eks. endoskopisk skleroterapi.

Behandling af TSH-secrenerende hypofyseadenomer:

- når sekretion ikke er normaliseret efter operation og/eller strålebehandling;
- hos patienter, hvor operation ikke er relevant;
- hos strålebehandlede patienter, indtil strålebehandling er effektiv.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Akromegali

Initialt 0,05-0,1 mg ved s.c.-injektion hver 8. eller 12. time. Dosisjustering bør baseres på månedlig vurdering af væksthormon- og IGF-1-niveauet (mål: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 inden for normalområdet) samt på kliniske symptomer og tolerabilitet. Hos de fleste patienter vil den optimale daglige dosis være 0,3 mg. Maksimal daglig dosis på 1,5 mg bør ikke overskrides. For patienter på stabil Octreotide "Pfizer"-dosis, bør GH og IGF-1 vurderes hver 6. måned.

Hvis der ikke er opnået relevant reduktion i GH-niveauet og forbedring af de kliniske symptomer inden for 3 måneder efter påbegyndt behandling med Octreotide "Pfizer", bør behandlingen seponeres.

GEP-endokrine tumorer

Initialt 0,05 mg 1-2 gange dagligt ved s.c.-injektion. Afhængigt af det kliniske respons, effekt på niveauet af tumorproducerede hormoner (ved karcinoide tumorer på urinudskillelse af 5-hydroxyindoleddikesyre) og af tolerabilitet kan dosis gradvist øges til 0,1 -0,2 mg 3 gange dagligt. I sjældne tilfælde kan det være nødvendigt med højere doser. Vedligeholdelsesdosis skal justeres individuelt.

Hvis der ikke ses bedring inden for 1 uges behandling af karcinoide tumorer med Octreotide "Pfizer" ved maksimal tolereret dosis, bør behandlingen seponeres.

Forebyggelse af komplikationer ved pankreaskirurgi

0,1 mg 3 gange dagligt ved s.c.-injektion i 7 på hinanden følgende dage med start på operationsdagen mindst én time før laparotomi.

Blødende gastro-øsofageale varicer

25 mikrogram/time i 5 dage ved kontinuerlig i.v.-infusion. Octreotide "Pfizer" kan anvendes fortyndet med 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske.

Octreotide "Pfizer" er veltålt hos cirrotiske patienter med blødende gastro-øsofageale varicer i kontinuerlige i.v.-doser på op til 50 mikrogram/time i 5 dage.

Behandling af TSH-secernerende hypofyseadenomer

Generelt er den mest effektive dosis 100 mikrogram 3 gange dagligt ved s.c.-injektion. Dosis kan justeres på basis af TSH- og thyroideahormonrespons. Mindst 5 dages behandling er nødvendig for at kunne vurdere effekten.

Brug til ældre

Der er ikke dokumentation for reduceret tolerabilitet eller behov for ændret dosering hos ældre patienter i behandling med Octreotide "Pfizer".

Brug til børn

Der foreligger kun begrænset erfaring med Octreotide "Pfizer" til børn.

Brug til patienter med nedsat leverfunktion

Lægemidlets halveringstid kan være forlænget hos patienter med levercirrose, og justering af vedligeholdelsesdosis kan derfor være nødvendig.

Brug til patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke den totale optagelse (AUC) af octreotid administreret som s.c.-injektion; justering af Octreotide "Pfizer"-dosis er derfor ikke nødvendig.

Administration

Octreotide "Pfizer" kan administreres direkte som subkutan (s.c.) injektion eller som intravenøs (i.v.) infusion efter fortynding. For yderligere instruktioner om håndtering og instruktioner om fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Da væksthormonsecernerende hypofysetumorer kan brede sig og medføre alvorlige komplikationer (fx synsfeltdefekter), er det essentielt, at alle patienter følges nøje. Er der tegn på tumorudbredelse, tilrådes alternative procedurer.

De terapeutisk gavnlige virkninger ved reduktion af væksthormon (GH)-koncentrationen og ved normalisering af koncentrationen af insulinlignende vækstfaktor 1 (IGF-1) hos kvinder med akromegali kan potentielt genoprette fertiliteten. Om nødvendigt bør kvinder i den fertile alder rådes til at anvende passende prævention under behandling med octreotid (se pkt. 4.6).

Thyroideafunktionen bør monitoreres hos patienter, der er i behandling med octreotid i længere tid.

Leverfunktionen bør monitoreres under behandling med octreotid.

Kardiovaskulære hændelser

Der er indberettet tilfælde af bradykardi med frekvensen ”almindelig”. Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler som betablokkere og calciumantagonister og af lægemidler, som kontrollerer væske- og elektrolytbalancen (se pkt. 4.5).

Galdeblære og relaterede hændelser

Galdesten er en meget almindelig hændelse under behandling med octreotide og kan være forbundet med cholecystitis og dilatation af galdekanalen (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at udføre ultralydsundersøgelse af galdeblæren før behandling og med 6-12 måneders intervaller under behandling med Octreotide ”Pfizer”.

Pankreasfunktion

Der er observeret eksokrin pankreasinsufficiens (EPI) hos nogle patienter, der blev behandlet med octreotid for gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Symptomer på EPI kan omfatte steatorré, løs afføring, abdominal oppustethed og vægttab. Screening og passende behandling af EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør overvejes hos symptomatiske patienter.

GEP-endokrine tumorer

Under Octreotide ”Pfizer”-behandling af GEP-endokrine tumorer kan der i sjældne tilfælde ses pludselig manglende symptomatisk kontrol med hurtigt recidiv af svære symptomer. Hvis behandlingen standses, kan symptomer forværres eller komme igen.

Glucosemetabolisme

På grund af den hæmmende effekt på frigivelsen af væksthormon, glucagon og insulin kan Octreotide ”Pfizer” påvirke glucosereguleringen. Postprandial glucosetolerance kan nedsættes, og i nogle tilfælde kan en tilstand med vedvarende hyperglykæmi induceres som følge af kronisk administration. Hypoglykæmi er også blevet rapporteret.

Hos patienter med insulinomer kan octreotid, da det i relativt højere grad hæmmer sekretionen af GH og glucagon end af insulin, og da dets insulinhæmmende effekt er af kortere varighed, muligvis øge sværhedsgraden og forlænge varigheden af hypoglykæmi. Disse patienter bør monitoreres tæt, når behandling med Octreotide ”Pfizer” initieres samt ved hver dosisændring. Udtalte fluktuationer i blod-glucose kan muligvis reduceres ved mindre, hyppigere doser.

Insulinbehovet hos patienter med type I-diabetes mellitus kan reduceres ved behandling med Octreotide ”Pfizer”. Hos non-diabetikere og type II-diabetikere med delvist intakte insulinreserver kan behandling med Octreotide ”Pfizer” forårsage postprandial hyperglykæmi. Det anbefales derfor at monitorere glucosetolerance og den antidiabetiske behandling.

Esophagusvaricer

Da der efter blødningsepisoder fra øsofageale varicer er øget risiko for udvikling af insulin-afhængig diabetes eller for ændringer i insulinbehovet hos patienter med allerede eksisterende diabetes, er passende monitorering af blodglucose obligatorisk.

Lokale reaktioner ved injektionsstedet

I et 52-ugers toksisitetsstudie med rotter, hovedsagelig hanner, blev der kun set sarkomer ved det subkutane injektionssted med den højeste dosis (ca. 8 gange den maksimale humane dosis baseret på legemsoverflade). Der opstod ikke nogen hyperplastiske eller neoplastiske læsioner ved det subkutane injektionssted i et 52-ugers toksisitetsstudie med hunde. Der har ikke været indberetninger om tumordannelse ved injektionsstedet hos patienter behandlet med Octreotide "Pfizer" i op til 15 år. Hele den nuværende tilgængelige information indikerer, at fundene hos rotter er artsspecifikke og ikke har betydning for brugen af lægemidlet hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ernæring

Octreotide kan ændre absorptionen af fedt fra kosten hos nogle patienter.

Der er observeret nedsat niveau af B₁₂-vitamin og abnorm Schillings test hos nogle patienter, som har fået octreotid. Det anbefales at monitorere B₁₂-vitamin-niveauet under behandling med Octreotide "Pfizer" hos patienter, der har nedsat niveau af B₁₂-vitamin i anamnesen.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Dosisjustering af lægemidler som fx betablokkere og calciumantagonister og af lægemidler, som kontrollerer væske- og elektrolytbalancen, kan være nødvendig, når Octreotide "Pfizer" indgives samtidig (se pkt. 4.4).

Dosisjustering af insulin og antidiabetika kan være nødvendig, når Octreotide "Pfizer" indgives samtidig (se pkt. 4.4).

Octreotid reducerer den intestinale absorption af ciclosporin og forsinker optagelsen af cimetidin.

Samtidig indgift af octreotid og bromocriptin øger biotilgængeligheden af bromocriptin.

Begrænsede publicerede data indikerer, at somatostatinanaloger kan nedsætte den metaboliske clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymen. Dette kan skyldes suppressionen af væksthormon. Da det ikke kan udelukkes, at octreotid kan have denne virkning, bør andre lægemidler, der primært metaboliseres via CYP3A4, og som har et lille terapeutisk vindue, anvendes med forsigtighed (fx quinidin, terfenadin).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (færre end 300 graviditeter) fra anvendelse af octreotid til gravide kvinder, og i ca. en tredjedel af tilfældene er udfaldet af graviditeten ikke kendt. De fleste rapporter blev modtaget efter brug efter markedsføring af octreotid, og mere end 50 % af graviditeterne blev rapporteret hos patienter med akromegali. De fleste af kvinderne fik octreotid i løbet af det første trimester af graviditeten med doser fra 100-1200 mikrogram Octreotide "Pfizer" subkutan/dag eller 10-40 mg Octreotide "Pfizer" LAR/måned. Medfødte abnormiteter blev rapporteret i ca. 4 % af de graviditeter, hvor udfaldet er kendt. For disse tilfælde mistænkes der ingen kausal sammenhæng med octreotidbehandling.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Octreotide "Pfizer" undgås under graviditet (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om octreotid udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at octreotid udskilles i mælk. Patienter i behandling med Octreotide "Pfizer" bør ikke amme.

Fertilitet

Det er ukendt, om octreotid påvirker human fertilitet. Sent nedsunkne testikler sås hos hanligt afkom af hunner behandlet under graviditet og amning. Octreotid påvirkede dog ikke fertiliteten negativt hos han- og hunrotter ved doser på op til 1.000 mikrogram/kg kropsvægt per dag (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Octreotide "Pfizer" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter skal rådes til at være forsigtige, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, hvis de oplever svimmelhed, asteni/træthed eller hovedpine under behandling med Octreotide "Pfizer".

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret under behandling med octreotid, er gastrointestinale gener, lidelser i nervesystemet, lever- og galdevejslidelser samt forstyrrelser i metabolisme og ernæring.

De hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske forsøg med octreotid var diarré, abdominalsmerter, kvalme, flatulens, hovedpine, galdesten, hyperglykæmi og obstipation. Andre hyppigt forekommende bivirkninger var svimmelhed, lokaliseret smerte, slam i galdevejene, forstyrrelser i thyroideafunktionen (f.eks. nedsat thyroideastimulerende hormon (TSH), nedsat total-T4 og nedsat frit-T4), løs afføring, nedsat glucosetolerance, opkastning, asteni og hypoglykæmi.

Bivirkningstabel

Nedenstående bivirkninger i Tabel 1 er indsamlet fra kliniske forsøg med octreotid. Bivirkningerne er listet efter frekvens med den hyppigste først. Hyppigheden er defineret efter følgende inddeling: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); meget sjælden ($< 1/10,000$), inkl. isolerede rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkninger listet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret under kliniske studier

Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, abdominalsmerter, kvalme, forstoppelse, flatulens.
Almindelig:	Dyspepsi, opkastning, oppustet abdomen, steatorré, løs afføring, misfarvning af fæces.
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine.
Almindelig:	Svimmelhed.
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme, forstyrrelser i thyroideafunktionen (f.eks. nedsat thyroideastimulerende hormon (TSH), nedsat total-T4 og nedsat frit-T4).
Lever og galdeveje	
Meget almindelig:	Galdesten.
Almindelig:	Cholecystitis, slam i galdevejene, hyperbilirubinæmi.
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hyperglykæmi.
Almindelig:	Hypoglykæmi, nedsat glucosetolerance, anoreksi.
Ikke almindelig:	Dehydrering.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Reaktioner på injektionssted.
Almindelig:	Asteni.
Undersøgelser	
Almindelig:	Forhøjede aminotransferaser.
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Kløe, udslæt, alopeci.
Luftveje	
Almindelig:	Dyspnø.
Hjerte	
Almindelig:	Bradykardi.
Ikke almindelig:	Takykardi.

Efter markedsføring

Spontan rapporterede bivirkninger er vist i tabel 2. Disse er frivilligt rapporteret, og det er ikke altid muligt at bestemme frekvensen pålideligt eller at give en kausal sammenhæng med indtagelse af lægemidlet.

Tabel 2 Bivirkninger fået fra spontane indrapporteringer

Sygdomme i blod- og lymfesystem Trombocytopeni
Immunsystemet Anafylaktiske reaktioner, allergi/overfølsomhedsreaktioner.
Hud og subkutane væv Urticaria
Lever og galdeveje Akut pancreatitis, akut hepatitis uden kolestase, hepatitis med kolestase, kolestase, gulsot, kolestatisk gulsot.
Hjerte Arytmier.
Undersøgelser Forhøjet alkalisk fosfatase og forhøjet gamma-glutamyltransferase.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Galdeblære og relaterede reaktioner

Somatostatinanaloger har vist sig at hæmme galdeblærens kontraktilitet og mindske galdesekretion, hvilket kan føre til abnormaliteter eller slam i galdeblæren. Ved behandling i længere tid med subkutan Octreotide "Pfizer" er der rapporteret udvikling af galdesten hos 15-30 % af patienterne. Forekomsten i befolkningen generelt (i aldersgruppen 40-60 år) er 5-20 %. Hvis galdesten opstår, er de som regel asymptomatiske. Symptomgivende galdesten bør behandles enten ved opløsning med galdesyre eller kirurgisk.

Mave-tarmkanalen

I sjældne tilfælde kan gastrointestinale bivirkninger ligne akut intestinal obstruktion med progressiv abdominal udspiling, svære epigastriske smerter, abdominal ømhed og defense.

Det vides, at hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger aftager over tid ved fortsat behandling.

Hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger kan muligvis reduceres ved at undgå måltider tæt på s.c.-administration af Octreotide "Pfizer", dvs. ved at injicere mellem måltider eller umiddelbart inden sengetid.

Hypersensitivitet og anafylaktiske reaktioner

Hypersensitivitet og allergiske reaktioner er blevet rapporteret efter markedsføring. Når disse opstår, påvirker de som oftest huden og sjældent mund og luftveje. Der har været rapporteret enkelte tilfælde af anafylaktisk shock.

Reaktioner på injektionsstedet

Smerter eller stikkende, prikkende eller brændende fornemmelse ved s.c.-injektionsstedet med rødme og hævelse, der sjældent varer i mere end 15 minutter. Lokale gener kan reduceres ved at lade injektionsvæsken opnå stuetemperatur inden injektion eller ved at injicere et mindre volumen med højere koncentration.

Metabolisme og ernæring

Selvom fedtindholdet i fæces kan øges, er der indtil nu ikke set tegn på, at langtidsbehandling med octreotid kan medføre fejlnæring på grund af malabsorption.

Pancreasenzym

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret akut pankreatitis indenfor de første timer eller dage efter s.c. behandling med Octreotide "Pfizer". Tilstanden ophørte ved seponering af behandlingen. Cholelithiasisinduceret pankreatitis er desuden blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med subkutan Octreotide "Pfizer".

Hjerte

Bradykardi er en almindelig bivirkning ved behandling med somatostatinanaloger. EKG-ændringer som QT-forlængelse, aksekift, tidlig repolarisering, *low voltage*, R/S overgang, tidlig R-tak progression og ikke-specifikke ændringer i ST-T-bølgen blev observeret både hos karcinoide patienter og hos patienter med akromegali. En sammenhæng mellem disse hændelser og octreotid er ikke fastslået, fordi mange af disse patienter har underliggende hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

Thrombocytopeni

Thrombocytopeni er blevet rapporteret efter markedsføring, især under behandling med Octreotide "Pfizer" hos patienter med levercirrose. Dette er reversibelt efter seponering af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK- 2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er rapporteret et begrænset antal utilsigtede overdoseringer med Octreotide "Pfizer" hos voksne og børn. Hos voksne varierede doserne fra 2.400-6.000 mikrogram/dag administreret ved kontinuerlig i.v.-infusion (100-250 mikrogram/time) eller s.c. (1.500 mikrogram 3 gange daglig). De rapporterede bivirkninger var arytmier, hypotension, hjertestop, manglende ilt til hjernen, pancreatitis, steatosis hepatis, diarré, kraftsløshed, sløvhed, vægttab, hepatomegali og laktatacidose.

Hos børn varierede doserne fra 50-3.000 mikrogram/dag administreret ved kontinuerlig i.v.-infusion (2,1- 500 mikrogram/time) eller s.c. (50-100 mikrogram). Den eneste rapporterede bivirkning var let hyperglykæmi.

Der er ikke observeret nogen bivirkninger hos cancerpatienter, som fik Octreotide ”Pfizer” i doser på 3.000-30.000 mikrogram/dag s.c. fordelt på flere doser.

Behandling af overdosering er symptomatisk.

4.10 Udlevering BEGR

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation ATC-kode: H 01 CB 02. Somatostatin og analoger.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Octreotid er et syntetisk octapeptidderivat af det naturligt forekommende somatostatin med sammenlignelige farmakologiske virkninger, men med en betydeligt længere virkningsvarighed. Det hæmmer patologisk øget sekretion af GH og af peptider og serotonin produceret af det gastro-entero-pankreatiske (GEP-) endokrine system.

Hos dyr er octreotid en mere potent hæmmer af frigivelsen af GH, glucagon og insulin end somatostatin og med større selektivitet for GH- og glucagonsuppression.

Hos raske frivillige er det blevet vist, at Octreotide ”Pfizer” hæmmer:

- Frigivelsen af væksthormon, stimuleret af arginin og anstrengelses- og insulininduceret hypoglykæmi,
- Postprandial frigivelse af insulin, glucagon, gastrin og andre peptider i det GEP-endokrine system samt arginin-stimuleret frigivelse af insulin og glucagon.
- Thyrotropin-releasing hormon (TRH)-stimuleret frigivelse af thyroidea-stimulerende hormon (TSH).

I modsætning til somatostatin hæmmer octreotid fortrinsvis sekretion af GH fremfor insulin, og der ses ikke *rebound*-hormonhypersekretion (det vil sige af GH hos patienter med akromegali) efter administration.

Hos patienter med akromegali reducerer Octreotide ”Pfizer” plasmaniveauet af GH og IGF-1. Hos op til 90 % af patienterne ses en reduktion af GH på 50 % eller mere, og i omkring halvdelen af tilfældene opnås en reduktion i serum-GH til < 5 ng/ml. Hos de fleste patienter reducerer Octreotide ”Pfizer” sygdommens kliniske symptomer, som for eksempel hovedpine, hævelser i hud og blødt væv, hyperhidrose, artralgi og paræstesier, betydeligt. Hos patienter med et stort hypofyseadenom kan behandling med Octreotide ”Pfizer” resultere i et svind i tumormassen.

Hos patienter med funktionelle tumorer i det GEP-endokrine system ændrer Octreotide ”Pfizer” en række kliniske manifestationer på grund af dets forskellige endokrine virkninger. Der ses klinisk bedring og symptomatisk effekt hos patienter, der stadig har tumorrelaterede symptomer på trods af tidligere behandlinger, såsom kirurgi, arteria

hepatica-embolisering og forskellige former for kemoterapi, fx streptozocin og 5-fluoruracil.

Octreotide "Pfizer"s effekt på forskellige tumortyper

Karcinoide tumorer

Administration af Octreotide "Pfizer" kan medføre forbedring af symptomer, særligt af ansigtsrødme og diarré. I mange tilfælde er dette ledsaget af et fald i plasmaserotonin og reduceret urinudskillelse af 5- hydroxyindoleddikesyre.

VIPomer

De biokemiske karakteristika ved disse tumorer er en overproduktion af vasoaktivt intestinallyt peptid (VIP). I de fleste tilfælde medfører administration af octreotid lindring af den svære sekretoriske diarré, der er typisk for tilstanden, med deraf følgende forbedring i livskvalitet. Dette ledsages af forbedring i de relaterede elektrolytforstyrrelser, fx hypokaliæmi, hvilket muliggør seponering af enteral og parenteral væske- og elektrolyttilskud. Hos nogle patienter indikerer CT-scanning en langsommere eller ophørt tumorprogression eller sågar mindsket tumormasse, særligt af levermetastaser. Klinisk bedring ledsages som regel af et fald i plasma-VIP, som kan falde til normalområdet.

Glukagonomer

Administration af Octreotide "Pfizer" resulterer i de fleste tilfælde i betydelig forbedring i det nekrotiserende migrerende udslæt, som er karakteristisk for tilstanden. Octreotide "Pfizer"s virkning på let diabetes mellitus, som hyppigt forekommer, er ikke udtalt og medfører sædvanligvis ikke nedsat behov for insulin eller orale antidiabetika. Octreotide "Pfizer" medfører bedring af diarré og giver dermed vægtforøgelse hos de berørte patienter. Selvom administration af Octreotide "Pfizer" ofte medfører en umiddelbar reduktion i plasma-glucagon, opretholdes denne reduktion som regel ikke over en længere behandlingsperiode på trods af fortsat symptomlindring.

Gastrinomer/Zollinger-Ellison syndrom

Behandling med protonpumpehæmmere eller H₂-receptorantagonister kontrollerer generelt hypersekretion af mavesyre. Diarré, som også er et fremtrædende symptom, kan dog muligvis ikke lindres tilstrækkeligt med protonpumpehæmmere eller H₂-receptorantagonister. Octreotide "Pfizer" kan reducere hypersekretion af mavesyre yderligere og forbedre symptomer, inklusive diarré, da det medfører suppression af forhøjede gastrinniveauer hos nogle patienter.

Insulinomer

Administration af Octreotide "Pfizer" medfører et fald i cirkulerende immunreaktivt insulin, som imidlertid kan være kortvarigt (ca. 2 timer). Hos patienter med operable tumorer kan Octreotide "Pfizer" medvirke til at genopbygge og vedligeholde normoglykæmi før operation. Hos patienter med inoperable benigne eller maligne tumorer kan glykæmisk kontrol forbedres uden samtidig vedvarende reduktion i koncentrationen af cirkulerende insulin.

Komplikationer som følge af pancreaskirurgi

Hos patienter, der skal pancreasopereres, reducerer peri- og postoperativ administration af Octreotide "Pfizer" incidensen af typiske postoperative komplikationer (fx pancreasfistula, abscesser og efterfølgende sepsis, postoperativ akut pankreatitis).

Blødende gastro-øsofageale varicer

Hos patienter med blødende gastro-øsofageale varicer på grund af cirrhose er administration af Octreotide "Pfizer" i kombination med særlig behandling (fx skleroterapi) forbundet med bedre kontrol af blødning og tidligt genopstået blødning, nedsat transfusionsbehov samt forbedret 5-dages overlevelse. Octreotide "Pfizer"s præcise virkningsmekanisme er ikke fuldstændig klarlagt, men det menes, at Octreotide "Pfizer" reducerer splanchnicusblodgennemblødningen via hæmning af vasoaktive hormoner (for eksempel VIP, glucagon).

Behandling af TSH-secrenerende hypofyseadenomer

Behandlingseffekten af Octreotide "Pfizer" blev prospektivt undersøgt hos 21 patienter og data poollet med data fra 37 publicerede sager. Blandt 42 patienter med vurderbare biokemiske data havde 81 % af patienterne (n=34) tilfredsstillende resultater (mindst 50 % reduktion af TSH og betydelig reduktion af thyreoideahormoner), mens 67 % (n=28) havde normalisering af TSH og thyreoideahormoner. Hos disse patienter blev responset opretholdt under hele behandlingen (op til 61 måneder, gennemsnit 15,7 måneder).

Med hensyn til kliniske symptomer sås en klar forbedring hos 19 ud af 32 patienter med klinisk hypertyroidisme. Reduktion af tumorvolumen større end 20 % sås i 11 tilfælde (41 %) med reduktion større end 50 % i 4 tilfælde (15 %). Den tidligste reduktion sås efter 14 dages behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan injektion absorberes Octreotide "Pfizer" hurtigt og fuldstændigt. Peak-plasmakonzentration opnås i løbet af 30 min.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 0,27 l/kg, og den totale clearance 160 ml/min. Plasma-proteinbindingen er 65 %. Octreotide "Pfizer" bindes kun neglignabelt til blodlegemer.

Elimination

Halveringstiden efter subkutan administration er 100 min. Efter i.v.-injektion er eliminationen to-faset med halveringstider på henholdsvis 10 min. og 90 min. Størstedelen af peptidet elimineres via fæces; ca. 32 % udskilles uændret i urinen.

Særlige patientpopulationer

Nyreinsufficiens påvirkede ikke den totale optagelse (AUC) af octreotid, administreret som s.c. injektion.

Eliminationskapaciteten er muligvis nedsat hos patienter med levercirrhose, men ikke hos patienter med fedtlever.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyrestudier af toksicitet efter akutte og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet viste ingen speciel risiko for mennesker.

Reproduktionsstudier hos dyr viste ikke nogen teratogene, embryo/føtale eller andre reproduktionspåvirkninger pga. octreotid ved forældredoser på op til 1 mg/kg/dag. Der sås nogen forsinkelse af fysiologisk vækst hos rotteafkom, hvilket var forbigående og kunne tilskrives væksthormonhæmning, udløst af voldsom farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Der blev ikke udført specifikke studier på unge rotter. I de præ- og postnatale udviklingsstudier blev der observeret nedsat vækst og modning af F1-afkom fra hunrotter, som fik octreotid gennem hele graviditeten og ammeperioden. Sent nedsunkne testikler sås hos hanligt F1-afkom, men fertiliteten hos de påvirkede F1-hanunger forblev normal. Ovenstående observationer var således forbigående og betragtes som en konsekvens af væksthormonhæmning.

Karcinogenicitet/kronisk toksicitet

Hos rotter, behandlet med daglige doser af octreotidacetat på op til 1,25 mg/kg kropsvægt, blev der observeret fibrosarkomer, overvejende hos et antal hanner, ved det subkutane injektionssted efter 52, 104 og 113/116 uger. Lokale tumorer forekom også hos kontrolrotterne, men udviklingen af disse tumorer blev tilskrevet unormal fibroplasi som følge af vedvarende irritation ved injektionsstedet, forstærket af det sure mælkesyre/mannitol vehikel. Denne uspecifikke vævsreaktion syntes at være speciel for rotter. Neoplastiske læsioner blev ikke observeret hos hverken mus, behandlet med daglige subkutane injektioner af octreotid i doser op til 2 mg/kg i 98 uger, eller hos hunde, behandlet med daglige subkutane injektioner af lægemidlet i 52 uger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Eddikesyre (pH-justering)
Natriumacetattrihydrat (pH-justering)
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker.

Octreotide "Pfizer" 200 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning indeholder også phenol som konserveringsmiddel.

6.2 Uforligeligheder

Octreotidacetat er ikke stabilt i TPN-opløsninger (Total Parenteral Nutrition).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Octreotide "Pfizer" 50 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 100 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Lægemiddel i salgspakning: 3 år.

Opbevaringstid efter første åbning: Produktet skal bruges med det samme, og eventuelle ubrugte rester af lægemidlet skal kasseres.

Octreotide "Pfizer" 500 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Lægemiddel i salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første åbning: Produktet skal bruges med det samme, og eventuelle ubrugte rester af lægemidlet skal kasseres.

Octreotide "Pfizer" 200 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning

Lægemiddel i salgspakning: 2 år.

Ved daglig anvendelse: Åbnede hætteglas kan opbevares i 2 uger ved temperaturer op til 25°C. For at undgå kontaminering anbefales det, at hættten på hætteglasset ikke gennemhulles mere end 10 gange.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Octreotide "Pfizer" 50 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 100 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 500 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 200 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning

Lægemiddel i salgspakning: Opbevares i køleskab (2-8°C).

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Octreotide "Pfizer" 50 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 100 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Octreotide "Pfizer" 500 mikrogram/1 ml injektionsvæske, opløsning

Ravgule hætteglas, 2 ml, type 1, til injektion med en teflonbelagt gummiprop, aluminiumforsegling samt vippelåg af plast. Hætteglassene indeholder 1 ml Octreotide "Pfizer" injektionsvæske.

Leveres i pakninger med 5 hætteglas, som indeholder 1 ml injektionsvæske.

Octreotide "Pfizer" 200 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning

Ravgule hætteglas, 5 ml, type 1, til injektion med en teflonbelagt gummiprop, aluminiumsforsegling samt vippelåg af plast. Hætteglassene indeholder 5 ml Octreotide "Pfizer" injektionsvæske.

Leveres i pakninger med 1 hætteglas, som indeholder 5 ml-injektionsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hvert hætteglas indeholder en klar og farveløs opløsning uden fremmedlegemer.

Hætteglas med enkeltdoser (50 mikrogram/1 ml, 100 mikrogram/1 ml, 500 mikrogram/1 ml) er kun til engangsbrug.

Subkutan administration:

Patienter, der skal injicere sig selv, skal have nøjagtige anvisninger fra lægen eller sygeplejersken.

For at mindske lokale gener anbefales det, at opløsningen opnår stuetemperatur inden injektion. Undgå flere injektioner inden for kort tid på det samme injektionssted.

For at undgå kontaminering anbefales det, at hættten på hætteglasset der indeholder flere doser (200 mikrogram/ml) ikke gennemhulles mere end 10 gange.

Intravenøs administration:

Inden administration skal opløsningen undersøges visuelt for ændringer i farven eller indhold af faste partikler. Opløsninger af Octreotide "Pfizer" (octreotidacetat) fortyndet i 0,9% natriumklorid-opløsning, injektionsvæske, der opbevares i PVC-posere eller polypropylensprøjter, er fysisk og kemisk stabile i 7 dage, når de opbevares ved temperaturer under 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaring inden anvendelse brugerens ansvar, og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opløsningen skal have opnået stuetemperatur igen inden administration.

Når Octreotide "Pfizer" skal administreres som en intravenøs infusion, skal indholdet af ét 0,5 mg-hætteglas normalt opløses i 60 ml fysiologisk saltvand, og den deraf følgende opløsning skal infunderes ved hjælp af en infusionspumpe. Dette skal gentages så ofte som nødvendigt, indtil den ordinerede varighed af behandlingen er nået. Octreotide "Pfizer" er også blevet infunderet i lavere koncentrationer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

50 mikrogram/ml: 40785
100 mikrogram/ml: 40786
200 mikrogram/ml: 40787
500 mikrogram/ml: 40788

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

15. august 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. september 2022