Camurus AB

Oczyesa 20 mg
Depot-Injektionslösung im Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oczyesa 20 mg Depot-Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 1 ml Octreotidhydrochlorid, was 20 mg Octreotid entspricht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Oczyesa enthält in jeder Dosiseinheit 63 mg Alkohol (Ethanol), was 63 mg/1 ml (6,5 w/w %) entspricht, und 408 mg Sojabohnen-Phosphatidylcholin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionslösung.
Gelbliche bis gelbe klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oczyesa wird angewendet zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, die auf eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga angesprochen und diese vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Octreotid alle 4 Wochen, als einzelne subkutane Injektion verabreicht.

Patienten, die von Octreotid oder Lanreotid umgestellt werden, müssen angewiesen werden, ihre erste Dosis Oczyesa am Ende des täglichen oder monatlichen Dosierungsintervalls der vorherigen Behandlung einzunehmen.

Unter außergewöhnlichen Umständen (z. B. versäumte Dosis, Nichteinhaltung der Therapie usw.) kann Oczyesa bis zu 1 Woche vor oder 1 Woche nach der geplanten 4-Wochen-Dosis verabreicht werden.

Die Überwachung des IGF-1-Spiegels (insulinartiger Wachstumsfaktor 1) und die Beurteilung der Symptome müssen in regelmäßigen Abständen nach Ermessen des Arztes erfolgen. Das Absetzen von Oczyesa und die Umstellung des Patienten auf ein anderes Somatostatin-Analogon muss in Erwägung gezogen werden, wenn der IGF-1-Spiegel nach der Behandlung mit einer Dosis von 20 mg monatlich nicht aufrechterhalten wird oder der Patient die Behandlung mit Oczyesa nicht verträgt.

Versäumte Dosis
Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss die nächste Dosis Oczyesa so bald wie möglich verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit des Arzneimittels verlängert sein. Die Überwachung der Leberfunktion bei diesen Patienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Oczyesa kann bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung angewendet werden. Das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Octreotid bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Vor Beginn der Anwendung von Oczyesa muss der Patient in der richtigen Injektionstechnik geschult werden. Vollständige Anweisungen zur Verabreichung mit Abbildungen, siehe Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

Oczyesa muss subkutan in den Bauch, den Oberschenkel oder das Gesäß injiziert werden.

Der Patient muss angewiesen werden, die Einstichstelle innerhalb oder zwischen den Injektionsbereichen zu wechseln.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorexpansion

Da Wachstumshormon (GH)-sezernierende Hypophysentumoren sich manchmal vergrößern und dadurch schwere Komplikationen hervorrufen können (z. B. Einschränkungen des Gesichtsfeldes), ist die sorgfältige Beobachtung aller Patienten unerlässlich. Wenn Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, können andere Behandlungsmaßnahmen sinnvoll sein.

Frauen im gebärfähigen Alter

Die therapeutische Wirkung einer Senkung des GH-Spiegels sowie einer Normalisierung der IGF-1-Konzentration könnte bei weiblichen Akromegalie-Patienten potenziell zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit führen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid bei Bedarf eine angemessene Kontrazeptionsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten, die längerfristig mit Octreotid behandelt werden, sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Leberfunktion

Während der Therapie mit Octreotid sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Häufig sind Fälle von Bradykardie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie Betablockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase

Während der Behandlung mit Octreotid wurde über Cholelithiasis berichtet, die mit Cholezystitis und Gallengangserweiterung einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Darüber hinaus wurden Fälle von Cholangitis als Komplikation einer Cholelithiasis bei Patienten berichtet, die Octreotid-Injektionen in der Zeit nach der Markteinführung erhalten haben.

Vor und etwa alle 6 – 12 Monate während einer Behandlung mit Octreotid werden Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf GH, Glukagon und Insulin kann Octreotid den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann beeinträchtigt werden. Wie bei Patienten berichtet, die subkutan mit Octreotid behandelt wurden, kann in einigen Fällen die langfristige Anwendung zu persistierender Hyperglykämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Auch Hypoglykämie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die eine Therapie zur Behandlung von Typ-1-Diabetes mellitus erhalten, kann der Insulinbedarf durch die Gabe von Octreotid vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid zum postprandialen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Daher wird empfohlen, die Glukosetoleranz und die Diabetes-Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern. Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin-B12-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin-B12-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Oczyesa die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herz-Kreislauf-Arzneimittel

Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln mit bradykarder Wirkung wie Betablockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Oczyesa verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin und Antidiabetika

Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Octreotid verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bromocriptin

Bei gleichzeitiger Gabe von Octreotid und Bromocriptin wird die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöht.

Ciclosporin und Cimetidin

Es wurde nachgewiesen, dass Octreotid-Injektionen die intestinale Resorption von Ciclosporin verringern und die von Cimetidin verzögern.

Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie

Octreotid kann die Schilddrüsenfunktion beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine klinische Überwachung bei gleichzeitiger Behandlung mit einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie empfohlen, da diese zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion führen kann.

Auswirkungen auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Begrenzte veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des GH-Spiegels die metabolische Clearance von Substanzen, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden, verringern könnten. Weil ein solcher Effekt für Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen (z. B. Chinidin, Terfenadin), nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid bei Bedarf eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Octreotid bei Schwangeren vor, und bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Die Mehrzahl der Berichte ging nach der Anwendung von Octreotid nach Markteinführung ein und mehr als 50 % der Schwangerschaften wurden bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen waren Octreotid während des ersten Trimesters der Schwangerschaft in Dosen von 100 bis 1.200 Mikrogramm/Tag subkutan verabreichtem kurz wirksamem Octreotid oder 10 bis 40 mg/Monat intramuskulär verabreichtem lang wirksamem Octreotid ausgesetzt. Angeborene Anomalien wurden bei etwa 4 % der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang berichtet. Bei diesen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang mit Octreotid vermutet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Oczyesa während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid in die Muttermilch übergeht. Tierstudien haben gezeigt, dass Octreotid in die Muttermilch übergeht. Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Oczyesa nicht stillen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat. Es wurde eine verspätete Absenkung der Hoden bei männlichen Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Säugezeit behandelt wurden, beobachtet. Octreotid beeinträchtigte allerdings nicht die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Octreotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten müssen zu besonderer Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen angehalten werden, wenn während der Behandlung mit Oczyesa Schwindelgefühl, Asthenie/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Octreotid sind die häufigsten Nebenwirkungen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei klinischen Studien mit anderen Octreotid-Formulierungen waren Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz, Kopfschmerzen, Cholelithiasis, Hyperglykämie und Obstipation. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, lokale Schmerzen, Gallengrieß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T_4 und freies T_4), lockerer Stuhlgang, eingeschränkte Glukosetoleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehend in Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien zu und in der klinischen Praxis mit Octreotid erfasst.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gallenblase

Octreotid hemmt nachweislich die Kontraktilität der Gallenblase und verringert die Gallensekretion, was zu Anomalien der Gallenblase führen und Komplikationen nach

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			Hämangiom der Leber	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie[a]
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie[a] Überempfindlichkeit[a]
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose[a] Schilddrüsenerkrankung (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und ungebundenes T4)[a]		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie[a]	Hypoglykämie[a] Eingeschränkte Glukose-toleranz[a] Anorexie[a]	Dehydratation[a]	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[a]	Schwindelgefühl[a]		
Herzerkrankungen		Bradykardie[a]	Tachykardie[a]	
Erkrankungen der Atem-wege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[a]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz[a] Obstipation[a] Flatulenz[a] Übelkeit[a] Diarrhö[a]	Bauch aufgetrieben[a] Dyspepsie[a] Erbrechen[a] Steatorrhö[a] Stuhlverfärbung[a]		
Leber- und Gallen-erkrankungen	Cholelithiasis[a]	Cholezystitis Hyperbilirubinämie[a]		Akute Pankreatitis[a] Akute Hepatitis[a] Cholestatische Hepatitis[a] Cholestase[a] Ikterus[a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Alopezie[a] Pruritus Ausschlag[a]		Urtikaria[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injek-tionsstelle[b]	Asthenie		
Untersuchungen		Transaminasen erhöht[a]		Erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase[a] Erhöhter Spiegel der Gamma-Glutamyl-Trans-ferase[a]

a Die Nebenwirkungen und Häufigkeiten wurden auf der Grundlage von Daten anderer Octreotid-Präparate ermittelt.
b Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung, Raumforderungen, Pruritus, Induration, Schmerz, Knötchen, blaue Flecken, Unbehagen, Ausschlag, Hämatom, Ödem, Parästhesie, Dermatitis, Blutung, Entzündung, Extravasat und Hypertrophie.

sich ziehen kann. Wenn Gallensteine auftreten, sind sie in der Regel asymptomatisch. Symptomatische Gallensteine müssen entweder medikamentös durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder chirurgisch behandelt werden.

In ACROINNOVA 1 (Studie 1) wurde von 1 Patienten (2,1 %) chronische Cholezystitis berichtet.
In ACROINNOVA 2 (Studie 2) wurde von 6 Patienten (4,4 %) Cholelithiasis und von 1 Patienten (0,7 %) akute Cholezystitis und Cholezystitis berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen dem Bild eines akuten Darmverschlusses mit fortschreitender Aufblähung des Bauches, starkem epigastrischen Schmerz, abdominalem Druckschmerz und abdominaler Abwehrspannung gleichen. Es ist bekannt, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen im weiteren Verlauf der Behandlung mit Octreotid abnimmt.

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen
Nach Markteinführung von Octreotid wurden Fälle von Überempfindlichkeit und allergischen Reaktionen berichtet. Wenn diese auftreten, betreffen sie meist die Haut, selten den Mund und die Atemwege. Es wurden vereinzelte Fälle von anaphylaktischem Schock berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und verliefen leicht bis mittelschwer. Keine dieser Reaktionen war schwerwiegend. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Knötchen an der Injektionsstelle und Raumforderung an der Injektionsstelle.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Obwohl die gemessene fäkale Fettausscheidung zunehmen kann, liegen keine Beweise vor, dass eine Langzeitbehandlung mit Octreotid zu einem Ernährungsmangel infolge Malabsorption führt.

Herzerkrankungen
Bradykardie ist eine häufige Nebenwirkung von Somatostatin-Analoga. Unter Octreotid-Therapie wurden EKG-Veränderungen, wie QT-Verlängerung, Achsenverschiebungen, verfrühte Repolarisation, geringe Spannung, R/S-Übergang, frühe R-Progression und unspezifische ST-T-Veränderungen, beobachtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotid ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten an Herzerkrankungen leiden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid-Injektionen bei Erwachsenen berichtet. Die Dosierungen betrugen 2.400 – 6.000 Mikrogramm/Tag als Dauerinfusion (100 – 250 Mikrogramm/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (1.000 Mikrogramm dreimal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand,

Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwäche, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktatazidose.

Bei Krebspatienten, die Octreotid subkutan in einer Dosierung von 3.000 – 30.000 Mikrogramm/Tag (aufgeteilt auf mehrere Dosen) erhielten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern betrugen die Dosierungen 50 – 3.000 Mikrogramm/Tag als Dauerinfusion (2,1 – 500 Mikrogramm/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (50 – 100 Mikrogramm). Die einzige berichtete unerwünschte Wirkung war eine leichte Hyperglykämie.

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC-Code: H01CB02

Wirkmechanismus

Octreotid ist ein synthetisches Oktapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden Hormons Somatostatin mit gleichartiger pharmakologischer Wirkung, jedoch mit einer wesentlich längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte GH-Sekretion sowie von Peptiden und Serotonin, die im gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen System produziert werden.

In Tieren hemmt Octreotid die Freisetzung von GH, Glukagon und Insulin stärker als Somatostatin. Es besitzt zudem eine größere Selektivität für die Suppression von GH und von Glukagon.

Bei gesunden Probanden zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

- Hemmung der Freisetzung von GH, die durch Arginin oder durch Hypoglykämie (induziert durch körperliche Anstrengung und Insulin) stimuliert wird.
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems, sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glukagon-Sekretion.
- Hemmung der durch Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) induzierten Freisetzung von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH).

Im Gegensatz zu Somatostatin hemmt Octreotid vor allem die Insulin-induzierte GH-Freisetzung und es gibt kein „Rebound-Phänomen“ (Hypersekretion von GH bei Patienten mit Akromegalie) bei der Behandlung mit Octreotid.

Pharmakodynamische Wirkungen

Octreotid senkt bei Patienten mit Akromegalie wesentlich den IGF-1- und GH-Spiegel und normalisiert ihn in vielen Fällen.

Subkutan verabreichte Einzeldosen von Octreotid hemmen nachweislich die Kontraktilität der Gallenblase und verringern die Gallensekretion bei gesunden Freiwilligen. In klinischen Studien war die Inzidenz von Gallenstein- oder Gallengrießbildung deutlich erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Octreotid kann eine klinisch signifikante TSH-Suppression verursachen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Octreotid wurde in zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit Akromegalie nachgewiesen, nämlich in einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie (Studie 1) und einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Studie (Studie 2). Patienten, welche die Studie 1 abschlossen, konnten in die Studie 2 übergehen. Die Patienten in beiden Studien befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie in einer stabilen Standardbehandlung mit injizierbarem lang wirksamem Octreotid oder Lanreotid.

Studie 1
An der Studie nahmen biochemisch kontrollierte Patienten teil, deren IGF-1-Spiegel beim Screening unter oder gleich der oberen Normalgrenze (ULN; Mittelwert aus zwei Messungen, bereinigt um Alter und Geschlecht) lag. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Octreotid oder ein Placebo für 24 Wochen. Bei Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 55 Jahre, 56 % waren Frauen und 96 % waren Weiße.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Responder, d. h. der Patienten mit IGF-1-Spiegeln unter oder gleich der ULN am Ende des randomisierten, doppelblinden Zeitraums (Mittelwert der Messungen in Woche 22 und Woche 24). Patienten, welche die Behandlung abbrachen oder auf eine Notfalltherapie umgestellt wurden, wurden in der Analyse als Non-Responder betrachtet.

In Studie 1 wurde der primäre Endpunkt der statistischen Überlegenheit von Octreotid gegenüber Placebo erreicht (Tabelle 2). Wichtige sekundäre Endpunkte wurden ebenfalls erreicht, einschließlich des Anteils der Patienten, die sowohl auf IGF-1 unter oder gleich der ULN als auch auf GH unter 2,5 µg/l ansprachen.

Siehe Tabelle 2

Der mittlere IGF-1-Spiegel lag bei den Patienten, die Octreotid erhielten, stabil unter dem ULN, während er in der Placebo-Gruppe über die ULN anstieg (Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

In einer ANCOVA-Analyse der Veränderung des IGF-1/ULN-Spiegels vom Ausgangswert zum Mittelwert der Woche 22/24 betrug die Veränderung des LS-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert 0,04 in der Octreotid-Gruppe und 0,52 in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Placebo) betrug –0,48 (95 %-KI: –0,75 bis –0,22). Der p-Wert betrug 0,0003.

Die mediane Zeit bis zum Verlust des IGF-1-Ansprechens wurde bei Patienten, die Octreotid erhielten, nicht erreicht und betrug bei Patienten in der Placebo-Gruppe 8,4 Wochen.

Der Anteil der Patienten mit GH-Werten < 1,0 µg/l in Woche 24 wurde als sekundärer Endpunkt in Studie 1 untersucht. Der Anteil der Patienten mit mittlerem GH-Wert < 1,0 µg/l in Woche 24 betrug 59,9 % in der Octreotid-Gruppe und 37,5 % in der Placebo-Gruppe. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Placebo) betrug 21,3 % (95 %-KI: –2,6 % bis 45,1 %). Der p-Wert betrug 0,0404.

Tabelle 2: Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

	Octreotid-Responder (N = 48)	**Placebo-Responder (N = 24)**	**Differenz bei der Ansprechrate zwischen Octreotid und Placebo (95 %-KI)[a]**	**p-Wert**
Primärer Wirksamkeitsendpunkt Anteil der Patienten mit mittlerem IGF-1 ≤ 1 × ULN in Woche 22/24	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 – 57,9)	0,0018
Erster wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt Anteil der Patienten mit mittlerem IGF-1 ≤ 1 × ULN in Woche 22/24, einschließlich Patienten mit Dosisreduktion[b]	72,2 %	37,5 %	34,6 % (11,3 – 57,9)	0,0018
Zweiter wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt Anteil der Patienten mit mittlerem IGF-1 ≤ 1 × ULN in Woche 22/24 und mittlerem GH < 2,5 µg/l in Woche 24	70,0 %	37,5 %	32,3 % (8,8 – 55,7)	0,0035

a Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Risikodifferenz unter Berücksichtigung der vorangegangenen Behandlung (langwirksames Octreotid oder Lanreotid) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten am oberen Ende der Skala.
b Bei keinem Patienten war eine Dosisreduzierung im Rahmen der Studie erforderlich.

Die Studie 1 umfasste mehrere von den Patienten berichtete Ergebnisse, darunter den Fragebogen zur Lebensqualität bei Akromegalie (AcroQoL) und den Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit mit der Medikation (TSQM). Der AcroQoL-Gesamtscore und der TSQM-Convenience-Score stiegen vom Ausgangswert (d. h. während der Behandlung mit lang wirksamem Octreotid oder Lanreotid) bis Woche 24 in beiden Behandlungsgruppen an, wobei der Anstieg in der Octreotid-Gruppe größer war als in der Placebo-Gruppe; die Unterschiede zwischen Octreotid und Placebo waren nicht signifikant.

Studie 2
Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Octreotid wurde bei 135 Patienten mit Akromegalie untersucht, die in Studie 2 aufgenommen wurden. Bei 54 Patienten handelte es sich um Patienten, die aus Studie 1 übernommen wurden (36 wurden zu Octreotid und 18 zu Placebo randomisiert), und 81 (sowohl biochemisch kontrollierte als auch unkontrollierte) Patienten wurden direkt in Studie 2 aufgenommen.

Bei den übernommenen Patienten, die in Studie 1 Octreotid erhielten, blieben die mittleren IGF-1-Spiegel während der 52-wöchigen Octreotid-Behandlung stabil und unter 1 × ULN. Bei den übernommenen Patienten, die in Studie 1 ein Placebo erhielten, normalisierten sich die IGF-1-Spiegel nach der Umstellung auf die Behandlung mit Octreotid in Studie 2 (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2

Populationsanalysen der Wirksamkeitsdaten in Studie 1 und Studie 2
Es wurde ein Populations-PK/PD-Modell entwickelt, das die Auswirkungen von Octreotid auf IGF-1 beschreibt. Das Strukturmodell verwendete eine modellbasierte Exposition gegenüber Octreotid und war ein indirektes PK/PD-Verhältnis mit Arzneimittelwirkungen auf die Produktionsgeschwindigkeitskonstante nullter Ordnung. Die Wirkungen des Arzneimittels Octreotid wurden als hemmende E_{max}-Funktion beschrieben.

Simulationen der Wirkung von Octreotid auf IGF-1 unter Verwendung des Modells zeigten eine ähnliche IGF-1-Antwort für Oczyesa 20 mg, das alle 4 Wochen verabreicht wurde, im Vergleich zu subkutanem kurz wirksamem Octreotid 0,25 mg, das dreimal täglich verabreicht wurde. Darüber hinaus wurden für Dosierungsintervalle von 3 bis 5 Wochen vergleichbare Auswirkungen auf die IGF-1-Konzentrationen im Zeitverlauf beobachtet.

Abbildung 1: Mittleres IGF-1/1 × ULN im Zeitverlauf

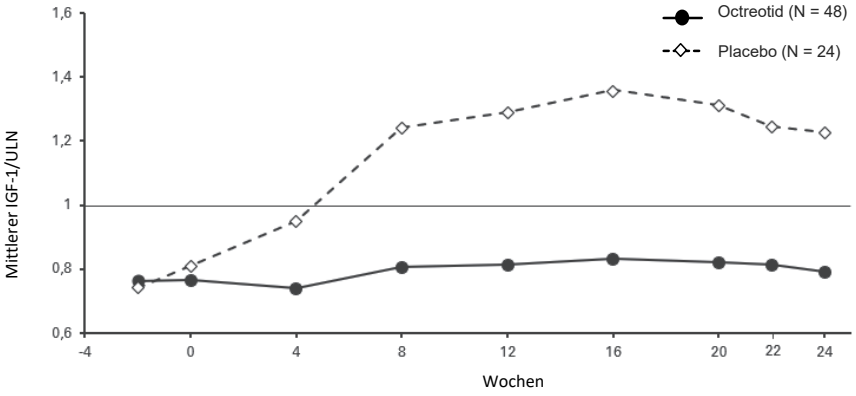
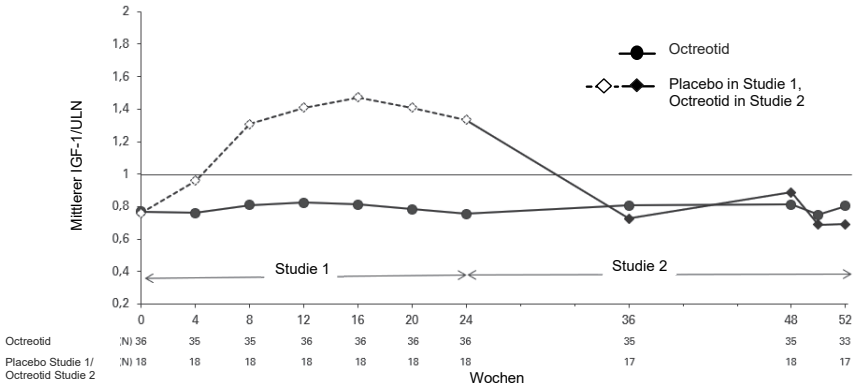


Abbildung 2: Mittlere IGF-1/ULN-Spiegel während der Langzeitbehandlung bei übernommenen Patienten



N = Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Besuchstermin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Octreotid bei Oczyesa entsprach 92 – 98 % derjenigen von subkutanem, kurz wirksamem Octreotid und war 4 – 5 mal höher als bei intramuskulärem, lang wirksamem Octreotid, ohne dass eine anfängliche Verzögerungsphase auftrat.

Die maximale Octreotid-Konzentration wurde etwa 4 Stunden nach der Dosis erreicht. Danach nahm die Octreotid-Konzentration mit einer Halbwertszeit von 9 bis 12 Tagen langsam ab.

Eine vergleichbare Exposition wurde mit Oczyesa erreicht, das subkutan in den Bauch, den Oberschenkel oder das Gesäß injiziert wurde.

Die Steady-State-Pharmakokinetik wurde mit der dritten Injektion von Oczyesa erreicht, das alle 4 Wochen verabreicht wurde. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Modellierung lag die durchschnittliche Octreotid-Konzentration im Steady-State bei 3,1 ng/ml, ähnlich wie bei subkutanem kurz wirksamen Octreotid in einer dreimal täglich injizierten Dosis von 0,25 mg (3,2 ng/ml), jedoch mit geringeren täglichen Schwankungen.

Verteilung

Nach Daten, die mit subkutaner kurz wirksamer Octreotid-Injektion gewonnen wurden, beträgt das Verteilungsvolumen 0,27 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt rund 65 %. Die Menge Octreotid, die durch Blutzellen gebunden wird, ist vernachlässigbar.

Elimination

Nach Daten, die bei einer subkutanen kurz wirksamen Octreotid-Injektion gewonnen wurden, wird der Großteil des Peptids mit dem Stuhl ausgeschieden, rund 32 % der Dosis unverändert mit dem Urin.

Die Gesamtclearance beträgt 160 ml/min.

Oczyesa zeigt eine durch die Absorptionsrate begrenzte Elimination von Octreotid mit einer scheinbaren terminalen Halbwertszeit von 217 bis 279 Stunden (9 bis 12 Tage).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Octreotid wurde kein signifikanter Einfluss des Alters (zwischen 18 und 83 Jahren) auf die Pharmakokinetik von Octreotid festgestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei der Analyse von 191 Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CLCR ≥ 90 ml/min), 24 mit leichter Nierenfunktionsstörung (CLCR 60 – 89 ml/min) und 1 Patient mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLCR 30 – 59 ml/min) wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Clearance von Octreotid festgestellt.

Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Gesamtexposition (AUC) bei subkutan verabreichtem, kurz wirksamem Octreotid.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationskapazität herabgesetzt sein, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität von Octreotidacetat lassen keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Octreotid ergaben keine Hinweise auf tera-

togene, embryonale/fetale oder andere reproduktionsrelevante Effekte von Octreotid nach Verabreichung von bis zu 1 mg/kg/Tag an die Elterntiere. Beim Nachwuchs von Ratten wurde ein gewisses Maß an Retardierung des physiologischen Wachstums festgestellt, die vorübergehend war und auf GH-Inhibition infolge übermäßiger pharmakodynamischer Aktivität zurückzuführen war (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Ratten-Jungtieren wurden keine speziellen Studien durchgeführt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde vermindertes Wachstum und Reifung bei den Nachkommen von Muttertieren der ersten Nachkommengeneration (F1) beobachtet, denen während der gesamten Trächtigkeit und Säugezeit Octreotid verabreicht worden war. Es wurde eine verzögerte Absenkung der Hoden bei männlichen F1-Nachkommen beobachtet, die Fertilität der betroffenen männlichen F1-Jungtiere war jedoch normal. Daher wurden die genannten Befunde als vorübergehend und als Folge der GH-Inhibition eingestuft.

Karzinogenität/chronische Toxizität

Mit Octreotidhydrochlorid wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Bei Ratten, die Octreotidacetat in täglichen subkutanen Dosen bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden überwiegend bei einer Reihe von männlichen Tieren nach 52, 104 und 113/116 Wochen Fibrosarkome an der subkutanen Einstichstelle beobachtet. Lokale Tumoren traten auch bei den Ratten in der Kontrollgruppe auf, allerdings war die Entwicklung dieser Tumoren einer gestörten Fibroplasie geschuldet, die durch anhaltende reizende Effekte an der Einstichstelle erzeugt und durch das saure Milchsäure/Mannitol-Vehikel verstärkt wurde. Diese unspezifische Gewebereaktion schien besonders bei Ratten aufzutreten. Neoplastische Läsionen wurden weder bei Mäusen, die tägliche subkutane Injektionen von Octreotid in Dosen bis zu 2 mg/kg für 98 Wochen erhielten, noch bei Hunden, die mit täglichen subkutanen Dosen Octreotid für 52 Wochen behandelt wurden, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyceroldioleat
Sojabohnen-Phosphatidylcholin
Ethanol, wasserfrei
Propylenglykol (E1520)
Edetinsäure
Ethanolamin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Sauerstoff und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Fertigpen, geliefert als sterile, gebrauchsfertige Einzeldosis-Spritze (Glas, Typ I) mit Kolbenstopfen (fluorpolymerbeschichteter Brombutylkautschuk), einer nicht sichtbaren Nadel (22 Gauge) und einer Schutzkappe mit Nadelschutz (synthetischer Kautschuk), integriert in einen Autoinjektor.

Der Fertigpen ist in einem versiegelten Aluminiumbeutelchen verpackt. Die Packung enthält einen kleinen weißen Zylinder, der nur zu Aufbewahrungszwecken dient.

Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Fertigpen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen für den Gebrauch

Nur zum einmaligen Gebrauch (Oczyesa-Fertigpen nicht wiederverwenden).

Nicht verwenden, wenn der Oczyesa-Fertigpen beschädigt ist.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung (Umkarton und Beutelchen) oder die Versiegelung beschädigt ist.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel bemerken oder wenn es trübe ist.

Die vollständige Gebrauchsanweisung entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1938/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt