

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OCTREOTIDE CSC, 100 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulka w 1 ml roztworu zawiera oktreotydu octan, w ilości odpowiadającej 100 mikrogramom oktreotydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 3,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (guzy GEP):

Łagodzenie objawów związanych z obecnością guzów układu pokarmowego (guzy GEP), takich jak rakowiaki i VIP-oma wywodzące się z komórek wewnątrzwydzielniczych żołądka, jelit i trzustki. Oktreotyd nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje wyleczenia tych pacjentów.

Akromegalia:

Kontrola objawów i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1/somatomedyna C) w osoczu u pacjentów z akromegalią u których nie uzyskano dostatecznej kontroli lub u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Oktreotyd jest również wskazany u pacjentów z akromegalią, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli podczas konwencjonalnego leczenia (operacja przysadki, radioterapia, leczenie agonistami dopaminy) lub w okresie przejściowym przed osiągnięciem pełnych efektów radioterapii.

Oktreotyd jest wskazany u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane (np. z powodu złego stanu ogólnego).

Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki.

Krwawienie z żylaków żołądkowo-przełykowych:

Leczenie w nagłych przypadkach, w celu zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom krwawień z żylaków żołądkowo-przełykowych u pacjentów z marskością wątroby. Oktreotyd powinien być stosowany w połączeniu ze specyficznym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Jednak w przypadku, gdy wymagana jest szybka odpowiedź, np. przełom rakowiaka, początkową zalecaną dawkę OCTREOTIDE CSC (50 mikrogramów) można podać dożylnie w bolusie, przy jednoczesnej kontroli rytmu serca. W takim przypadku produkt należy rozcieńczyć według schematu podanego poniżej.

W przypadku podania dożylnego w bolusie OCTREOTIDE CSC 100 mikrogramów/ml należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w proporcji 1:1, w celu uzyskania dawki 50 mikrogramów. Rozcieńczenie OCTREOTIDE CSC roztworem glukozy nie jest zalecane. Pacjent powinien być monitorowany za pomocą EKG.

(i) Rakowiaki, VIP-oma, glukagonoma, gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona, insulinoma, GRF-oma

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 50 mikrogramów raz lub dwa razy na dobę, przez wstrzyknięcie podskórne.

Pacjenci, którzy będą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia podskórne, muszą otrzymać szczegółowe wskazówki od lekarza lub pielęgniarki.

W celu zmniejszenia odczynu w miejscu podania, zaleca się doprowadzenie roztworu do temperatury pokojowej przed wstrzyknięciem. Należy unikać wielokrotnych wstrzyknięć w krótkich odstępach czasu w to samo miejsce.

Ampułkę należy otworzyć bezpośrednio przed użyciem, wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

W zależności od odpowiedzi dawkę można stopniowo zwiększać do 200 mikrogramów trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Dawki podtrzymujące należy dobierać indywidualnie.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia nie uzyskuje się poprawy, kontynuacja leczenia nie jest zalecana.

(ii) Akromegalia

Dorośli

Dawka 100 do 200 mikrogramów trzy razy na dobę, przez wstrzyknięcie podskórne (Patrz punkt 4.2(i)).

Dawkę należy dostosowywać w oparciu o comiesięczne pomiary stężeń GH i IGF-1 (docelowo: GH <2,5 ng/mL; IGF-1 w zakresie normy) oraz objawy kliniczne i tolerancję. U większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 300 mikrogramów. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej 1500 mikrogramów na dobę. U pacjentów, u których stosowana jest stała dawka OCTREOTIDE CSC, pomiar stężenia GH powinien być wykonywany co 6 miesięcy.

Jeżeli w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia OCTREOTIDE CSC nie uzyska się istotnego zmniejszenia stężenia GH i poprawy objawów klinicznych, należy przerwać terapię.

(iii) Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki

Dawka 100 mikrogramów trzy razy na dobę, przez wstrzyknięcie podskórne, przez siedem kolejnych dni, rozpoczynając od dnia operacji, co najmniej jedną godzinę przed laparotomią. Patrz punkt 4.2(i) w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących wstrzyknięć podskórnych.

(iv) Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przłykowych

Dawka 25 mikrogramów na godzinę w ciągłej infuzji dożylniej w okresie trwania krwawienia, a następnie przez 2-3 dni (lub dłużej), w zależności od ryzyka wystąpienia ponownego krwawienia.

Przed podaniem dożylnym patrz punkt 6.6 w celu uzyskania wskazówek dotyczących rozcieńczenia produktu leczniczego za pomocą roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

W przypadku, gdy produkt leczniczy OCTREOTIDE CSC będzie podawany w infuzji dożylniej, rozcieńczony roztwór powinien być podany za pomocą pompy infuzyjnej. OCTREOTIDE CSC był podawany w postaci infuzji również w niższych stężeniach.

U pacjentów z krwawieniem z żyłaków żołądkowo-przłykowych w przebiegu marskości wątroby OCTREOTIDE CSC był dobrze tolerowany podczas ciągłej infuzji dożylniej w dawkach do 50 mikrogramów na godzinę przez okres 5 dni.

(v) Dzieci

Doświadczenie w zakresie stosowania OCTREOTIDE CSC u dzieci jest bardzo ograniczone.

(vi) Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych OCTREOTIDE CSC nie zaobserwowano zmniejszonej tolerancji ani konieczności stosowania innych dawek.

(vii) Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania leku może być zwiększony, co wymaga zmiany dawki podtrzymującej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oktreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Ponieważ guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ograniczenie pola widzenia), bardzo istotna jest dokładna obserwacja każdego pacjenta. W przypadku pojawienia się objawów rozrostu guza, mogą być wskazane alternatywne metody leczenia.

OCTREOTIDE CSC należy stosować wyłącznie pod specjalistyczną opieką szpitalną z dostępem do odpowiedniego wyposażenia diagnostycznego i pozwalającego ocenić odpowiedź na leczenie.

U pacjentów długotrwale leczonych OCTREOTIDE CSC należy kontrolować czynność tarczycy.

Podczas leczenia OCTREOTIDE CSC należy kontrolować czynność wątroby.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

Obserwowano niezbyt często przypadki bradykardii. Może być konieczne dostosowanie dawki leków, takich jak beta-adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego lub leków kontrolujących równowagę wodno- elektrolitową.

Guzy endokrynne układu pokarmowego (guzy GEP)

Rzadko podczas leczenia guzów endokrynnych układu pokarmowego mogą wystąpić przypadki nagłej utraty skuteczności OCTREOTIDE CSC z szybkim nawrotem ciężkich objawów choroby.

Metabolizm glukozy

Z powodu stosunkowo większej siły hamowania wydzielania GH oraz glukagonu niż insuliny a także ze względu na krótszy czas trwania działania hamującego w odniesieniu do insuliny, u pacjentów z insulinoma oktreotyd może nasilać oraz wydłużać czas trwania hipoglikemii.

Takich pacjentów należy uważnie obserwować na początku leczenia OCTREOTIDE CSC oraz przy każdej zmianie dawki. Wyraźne wahania stężenia glukozy we krwi można zredukować poprzez częstsze podawanie OCTREOTIDE CSC.

OCTREOTIDE CSC może zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę u pacjentów z cukrzycą typu I. U pacjentów bez cukrzycy oraz w przypadku cukrzycy typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, podawanie OCTREOTIDE CSC może powodować wzrost stężenia glukozy we krwi po posiłku. Z tego powodu należy monitorować tolerancję glukozy oraz leczenie przeciwcukrzycowe. OCTREOTIDE CSC może zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe u pacjentów z cukrzycą.

Pęcherzyk żółciowy i powiązane zdarzenia

Przed rozpoczęciem leczenia OCTREOTIDE CSC oraz w odstępach 6- do 12-miesięcznych w trakcie leczenia zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego, ponieważ u pacjentów długotrwale leczonych OCTREOTIDE CSC odnotowywano tworzenie się kamieni żółciowych. Występowanie kamieni żółciowych jest zwykle bezobjawowe, objawową kamice żółciową należy leczyć ogólnie przyjętymi metodami.

Żyłaki przełyku

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku istnieje zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej lub zmienionego zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z cukrzycą, dlatego też konieczne jest odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Odżywianie

U niektórych pacjentów oktreotyd może zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

Obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga u niektórych pacjentów leczonych oktreotydem. U pacjentów, u których w przeszłości występował niedobór witaminy B₁₂, zalecane jest monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ podczas leczenia OCTREOTIDE CSC.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stwierdzono, iż oktreotyd zmniejsza wchłanianie cyklosporyny w jelitach. Należy monitorować stężenie cyklosporyny w osoczu oraz zwiększyć dawkę cyklosporyny, jeśli zachodzi taka konieczność.

Stwierdzono, iż oktreotyd opóźnia wchłanianie cymetydyny w jelitach, dlatego może być konieczna zmiana dawki cymetydyny.

Jednoczesne podawanie oktreotydu i bromokryptyny powoduje zwiększenie dostępności biologicznej bromokryptyny.

Ograniczone dane literaturowe wskazują, że analogi somatostatyny mogą spowalniać metabolizm związków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć takie działanie, należy ostrożnie stosować inne leki, głównie metabolizowane przez CYP3A4 i z niskim indeksem terapeutycznym (np. chinina, terfenadyna, karbamazepina, digoksyna, warfaryna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania OCTREOTIDE CSC u kobiet w ciąży oraz u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przejściowe opóźnienie wzrostu u potomstwa, prawdopodobnie spowodowane specyficznymi profilami endokrynnymi badanych gatunków, nie ma jednak dowodów działania fetotoksycznego, teratogennego ani innego wpływu na reprodukcję. Niemniej jednak, OCTREOTIDE CSC nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety otrzymujące OCTREOTIDE CSC nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu OCTREOTIDE CSC na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Główne działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Miejscowe reakcje po podaniu podskórnym obejmują ból, uczucie klucia, mrowienia lub pieczenia w miejscu podania, z zaczerwienieniem i obrzękiem. Reakcje te rzadko trwają dłużej niż 15 minut. Reakcje po podaniu produktu można zmniejszyć doprowadzając roztwór przed podaniem do temperatury pokojowej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem oktreotydu były: biegunka, ból brzucha, wzdęcia oraz ból lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Sporadyczne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego przypominające ostrą niedrożność jelit, z postępującym wzdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością i obroną mięśniową powłok jamy brzusznej mogą wystąpić u około 10% pacjentów, ale zwykle ustępują w trakcie leczenia.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego obejmują jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, luźne stolce, biegunkę i stolce tłuszczowe. Mimo iż, wydalanie tłuszczu z kałem może się zwiększyć, nie ma dowodów wskazujących,

że długotrwałe leczenie oktreotydem prowadzi do niedoborów żywieniowych z powodu złego wchłaniania. Występowanie objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego można zmniejszyć poprzez unikanie posiłków w czasie podawania oktreotydu, to jest poprzez wstrzykiwanie między posiłkami lub przed udaniem się na spoczynek.

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1, zostały spontanicznie zgłoszone i zebrane z badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:

Działania niepożądane (Tabela 1) uporządkowano według częstości występowania, najczęściej występujące umieszczono na początku. Zastosowano następujące definicje: *bardzo często* ($\geq 1/10$); *często* ($\geq 1/100$ do $<1/10$); *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); *rzadko* ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$); *bardzo rzadko* ($<1/10\,000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Nadwrażliwość, wysypka.
Bardzo rzadko:	Reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo rzadko:	Hipoglikemia, hiperglikemia.
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Bradykardia, tachykardia.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka, kurczowe bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia.
Rzadko:	Stolce tłuszczowe, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha.
Bardzo rzadko:	Ostre zapalenie trzustki, jadłowstręt, luźne stolce.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Rzadko:	Kamienie żółciowe.

Bardzo rzadko:	Ostre zapalenie wątroby bez cholestazy, hiperbilirubinemia, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy i transaminaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Przejściowa utrata włosów.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Ból, obrzęk i podrażnienie w miejscu podania.

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano ostre zapalenie trzustki. Takie działanie obserwuje się zwykle w ciągu pierwszych godzin lub dni leczenia oktreotydem; ustępuje ono po odstawieniu leku. Ponadto, odnotowano przypadki zapalenia trzustki wywołanego kamicą żółciową u pacjentów długotrwale leczonych oktreotydem.

Nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu

Następujące działania niepożądane obserwowano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu. Rzadko zgłaszano zaburzenia czynności tarczycy, zarówno niedoczynność, jak i nadczynność.

Zgłoszono kilka przypadków wystąpienia objawów niestrawności u pacjentów leczonych oktreotydu octanem.

Zgłaszano objawy i epizody arytmii u pacjentów leczonych oktreotydu octanem. Odnotowano zmiany w EKG, takie, jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolaryzacja, niski woltaż, przejście załamka R/S, wczesna progresja załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże, nie udowodniono związku tych zdarzeń z oktreotydu octanem, ponieważ u wielu pacjentów z akromegalią czy rakowiakiem występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono reakcji zagrażających życiu po ostrym przedawkowaniu. Maksymalna jednorazowa dawka podana dotychczas osobie dorosłej wynosiła 1000 mikrogramów we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie. Zaobserwowane objawy obejmowały krótkotrwały spadek częstości akcji serca, zaczerwienienie twarzy, kurczowe bóle brzucha, biegunkę, uczucie pustki w żołądku oraz nudności, które ustępowały w ciągu 24 godzin po podaniu leku.

Zgłoszono przypadkowe przedawkowanie u jednego pacjenta, który otrzymał ciągły wlew oktreotydu (250 mikrogramów na godzinę przez 48 godzin zamiast 25 mikrogramów na godzinę). Nie wystąpiły u niego objawy niepożądane.

Nie stwierdzono reakcji zagrażających życiu po ostrym przedawkowaniu.

W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01CB02.

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale dłuższym okresie działania. Hamuje wydzielanie peptydów uwalnianych przez żołądkowo-jelitowo-trzustkowy układ endokrynnny oraz hormonu wzrostu.

U zwierząt wykazano, że oktreotyd jest silniejszym inhibitorem uwalniania hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny niż somatostatyna oraz wykazuje większą selektywność w stosunku do hamowania hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych osób oktreotyd hamuje:

- uwalnianie hormonu wzrostu stymulowane przez argininę, wysiłek fizyczny oraz hipoglikemię indukowaną przez insulinę;
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów układu żołądkowo-jelitowo-trzustkowego; stymulowane przez argininę uwalnianie insuliny i glukagonu;
- uwalnianie hormonu tyreotropowego stymulowane przez tyreoliberynę.

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim wydzielanie GH i w mniejszym stopniu insuliny. Po jego zastosowaniu nie występuje następca hipersekrecja hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią oktreotyd obniża stężenie GH i IGF-1 w osoczu. Obniżenie stężenia GH o 50% lub więcej uzyskuje się u 90% pacjentów. Obniżenie stężenia GH do wartości poniżej 5 ng/ml można uzyskać w około połowie przypadków. U większości pacjentów oktreotyd znacznie redukuje objawy kliniczne choroby takie, jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierna potliwość, bóle stawów i parestezje. U pacjentów z makrogruczolakami przysadki leczenie oktreotydem może prowadzić do zmniejszenia masy guza.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki (GEP), oktreotyd, ze względu na swoje zróżnicowane działanie endokrynnne, modyfikuje liczne objawy kliniczne choroby. Poprawę kliniczną oraz złagodzenie objawów obserwowano u pacjentów, u których nadal występowały objawy związane z obecnością guza, pomimo zastosowania innych sposobów leczenia, takich jak zabieg operacyjny, embolizacja tętnic wątrobowych i różne rodzaje chemoterapii, np. streptozotocyną i 5-fluorouracylem.

Ze względu na swoje zróżnicowane działanie endokrynnne, oktreotyd modyfikuje liczne objawy kliniczne u pacjentów z guzami wywodzącymi się z komórek wewnątrzwydzielniczych żołądka, jelit i trzustki (GEP) układu . Jego działanie w przypadku poszczególnych typów guzów jest następujące:

Rakowiaki: Oktreotyd może łagodzić objawy, szczególnie takie jak zaczerwienienie twarzy i biegunka. W niektórych przypadkach występuje spadek stężenia serotoniny w osoczu oraz zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIP-oma: W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrych sekrecyjnych biegunek typowych dla tej choroby, co daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia wycofanie dojelitowego i pozajelitowego uzupełnienia płynów i elektrolitów. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy obniżenie stężenia VIP w osoczu, często do zakresu wartości prawidłowych.

Glukagonoma: Oktreotyd powoduje u większości pacjentów znaczną poprawę charakterystycznego dla tego schorzenia, nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd ma zróżnicowany wpływ na łagodną cukrzycę. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunek; masa ciała pacjentów dotkniętych chorobą ulega zwiększeniu. Podawanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego obniżenia stężenia glukagonu w osoczu. Działanie to zwykle zanika w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/Zespół Zollingera-Ellisona: Chociaż leczenie inhibitorami pompy protonowej lub środkami blokującymi receptor H_2 kontroluje nawracającą chorobą wrzodową, która wynika z przewlekłego, stymulowanego gastryną nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego, kontrola taka może być niewystarczająca. Takie leczenie może również nie łagodzić biegunki, która często stanowi główny objaw choroby. Oktreotyd, stosowany w monoterapii lub w połączeniu z antagonistami receptora H_2 , może zmniejszać nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i łagodzić objawy, w tym biegunkę. Może nastąpić również złagodzenie innych objawów np. rumienia, występujących prawdopodobnie w następstwie wytwarzania peptydów przez nowotwór. U niektórych pacjentów obniża się stężenie gastryny w osoczu.

Insulinoma: Oktreotyd powoduje spadek krążącej immunoreaktywnej insuliny, aczkolwiek efekt ten może być krótkotrwały (około 2 godzin). U pacjentów z operacyjnymi guzami może pomóc w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowej glikemii w okresie przedoperacyjnym. U pacjentów z nieoperacyjnymi łagodnymi lub złośliwymi guzami może poprawić kontrolę glikemii bez jednoczesnej trwałej redukcji poziomu krążącej insuliny.

GRF-oma: Oktreotyd powoduje poprawę cech i objawów akromegalii wynikającej z obecności GRF-oma. Jest to prawdopodobnie spowodowane hamowaniem wydzielania czynnika uwalniającego hormon wzrostu i hormonu wzrostu. Może nastąpić zmniejszenie powiększonej przysadki.

U pacjentów poddanych operacji trzustki podawanie oktreotydu przed i po zabiegu zmniejsza częstość występowania typowych powikłań pooperacyjnych (np. przetoki trzustkowej, ropnia trzustki z następową posocznicą, pooperacyjnego ostrego zapalenia trzustki).

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby, podawanie oktreotydu w połączeniu ze specyficznym leczeniem (np. skleroterapią) pozwala lepiej kontrolować krwawienie i wczesne nawroty krwawienia, redukuje zapotrzebowanie na przetoczenie krwi oraz poprawia 5-dniowy wskaźnik przeżycia. Chociaż dokładny mechanizm działania oktreotydu nie jest w pełni wyjaśniony, uważa się, że oktreotyd zmniejsza trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia (np. VIP, glukagonu).

Akromegalia: Oktreotyd obniża stężenie GH i/lub somatomedyny C w osoczu. U większości pacjentów oktreotyd znacznie zmniejsza kliniczne objawy choroby takie, jak ból głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierną potliwość, bóle stawów i parestezje.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym oktreotyd jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens 160 ml/min. Wiązanie z białkami osocza wynosi do 65%. Oktreotyd w nieznacznym stopniu wiąże się z krwinkami.

Eliminacja

Po podaniu podskórnym okres półtrwania eliminacji wynosi 100 minut. Po podaniu dożylnym wydalanie ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi, odpowiednio, 10 i 90 minut.

Szybkość wydalania może być zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej oktreotydu przeprowadzone na myszach wykazały, że LD₅₀ wynosi 72 mg/kg po podaniu dożylnym i 470 mg/kg po podaniu podskórnym. U szczurów, wartość LD₅₀ po podaniu dożylnym wynosiła 18 mg/kg. Oktreotydu octan był dobrze tolerowany przez psy, które otrzymywały do 1 mg/kg masy ciała przez wstrzyknięcie dożylne w bolusie.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

26-tygodniowe badanie toksyczności u psów, którym podawano dożylnie dawki do 0,5 mg/kg, dwa razy na dobę, wykazało postępujące zmiany w kwasochłonnych komórkach przysadki zawierających prolaktynę. Dalsze badania wykazały, że zmiany te mieściły się w zakresie fizjologicznym i nie miały wyraźnego związku z egzogennym podawaniem somatostatyny. Nie zaobserwowano istotnych zmian w poziomach hormonów w osoczu. U samic małp Rhesus otrzymujących tę samą dawkę 0,5 mg/kg dwa razy na dobę, przez 3 tygodnie, nie stwierdzono zmian w przysadce ani zmian podstawowego poziomu hormonu wzrostu, prolaktyny i glukozy w osoczu.

Podczas gdy kwaśne podłoże powodowało stan zapalny i rozrost włóknistej tkanki łącznej po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych u szczurów, nie było dowodów na to, że 0,1% roztwór oktreotydu octanu w 0,9% sterylnej soli fizjologicznej powoduje opóźnione reakcje nadwrażliwości podczas śródskórnego podawania u świnek morskich.

Mutagenność

Oktreotyd podawany podskórnie i/lub jego metabolity nie wykazywały działania mutagennego w badaniach *in vitro* w zatwierdzonych metodach opartych o systemy komórkowe bakterii i ssaków. Zaobserwowano wzrost częstości zmian chromosomowych w komórkach V79 chomika chińskiego, *in vitro*, jednak tylko w przypadku wysokich i cytotoksycznych stężeń. W przypadku limfocytów ludzkich inkubowanych *in vitro* z oktreotydu octanem nie następowało jednak zwiększenie aberracji chromosomalnych. W badaniach *in vivo* nie obserwowano klastogenego działania w szpiku kostnym myszy, którym podawano dożylnie oktreotyd (test mikrojąderkowy) i nie stwierdzono genotoksyczności u samców myszy w teście naprawy DNA w główkach plemników. Mikrosfery były pozbawione działania mutagennego, co wykazano w zatwierdzonych testach bakteryjnych *in vitro*.

Rakotwórczość/Toksyczność przewlekła

W badaniach na szczurach, w których oktreotyd był podawany podskórnym w dawkach dobowych do 1,25 mg/kg masy ciała, obserwowano występowanie włókniakomięsaków w miejscu podania, zwłaszcza u samców, po 52, 104 i 113/116 tygodniach.

Miejscowe guzy występowały również w grupie kontrolnej szczurów, jednak były one związane z niezorganizowanym rozrostem włóknistej tkanki łącznej spowodowanym ciągłym drażniącym

działaniem w miejscu podania, zwiększonym przez kwaśne podłoże zawierające kwas mlekowy i mannitol. Ta nieswoista reakcja tkanki wydaje się być charakterystyczna dla szczurów. Zmian nowotworowych nie obserwowano ani u myszy, którym codziennie wstrzykiwano podskórnie oktreotyd w dawkach do 2 mg/kg przez 98 tygodni, ani u psów, którym codziennie wstrzykiwano podskórnie oktreotyd przez 52 tygodnie.

W 116-tygodniowym badaniu rakotwórczości, u szczurów otrzymujących podskórnie oktreotyd, obserwowano gruczolakoraki endometrium, przy czym ich częstość uzyskała znamienność statystyczną dla najwyższej dawki podskórnej wynoszącej 1,25 mg/kg/dobę. Towarzyszyła temu zwiększona częstość występowania zapalenia śluzówki macicy, zmniejszona liczba ciałek żółtych, zmniejszenie gruczołaków piersi oraz poszerzenie jamy i warstwy gruczołowej macicy, co sugeruje zakłócenia równowagi hormonalnej. Dostępne dane wyraźnie wskazują, że obserwowane guzy hormono zależne u szczurów są specyficzne dla gatunku i z tego względu nie mają związku ze stosowaniem leku u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania płodności, jak również badania prenatalne, perinatalne i postnatalne u samic szczurów nie wykazały działań niepożądanych na zdolność do rozmnażania i rozwój płodu w dawkach do 1 mg/kg/dobę podawanych podskórnie. Pewne spowolnienie fizjologicznego wzrostu obserwowane u potomstwa było przejściowe i spowodowane zahamowaniem GH wskutek nadmiernej aktywności farmakodynamicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Glicyna
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu do sprzedaży: 5 lat

W opakowaniu do sprzedaży: przechowywać ampułki w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Do codziennego użytku: zamknięte ampułki mogą być przechowywane w temperaturze poniżej 25°C do dwóch tygodni.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie produktu leczniczego przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Ampułki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułce z obojętnego przezroczystego szkła typu I.

Każda ampłka posiada wydrukowany tekst, w różnym kolorze, w zależności od dawki. Oznaczenia dotyczące nazwy produktu leczniczego, mocy, numeru serii oraz terminu ważności są na niej uprzednio nadrukowane.

Pudełko zawiera 5 ampulek, umieszczonych na tacce z polistyrenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Parenteralne produkty lecznicze należy obejrzeć przed podaniem pod kątem zmiany zabarwienia i obecności cząstek stałych.

Podanie podskórne:

Produkt leczniczy OCTREOTIDE CSC należy podawać przez wstrzyknięcie podskórne bez wcześniejszego rozcieńczenia.

Podanie dożylnie:

Krwawienia z żylaków żołądkowo-przelykowych: Jeśli produkt leczniczy ma być podawany w infuzji dożylniej, zawartość 500 mikrogramów ampułki powinna być rozcieńczona w 60 ml roztworu chlorku sodu, a roztwór podany za pomocą pompy infuzyjnej. Czynność tę należy powtórzyć tyle razy, ile jest to konieczne do zakończenia okresu trwania leczenia. Oktreotyd można podawać w mniejszych stężeniach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Gewerbstrasse 18-20
2102 Bisamberg
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2012