

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Octreotide Kabi, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań
Octreotide Kabi, 100 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań
Octreotide Kabi, 500 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mikrogramów/ml: Jedna fiolka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 50 mikrogramów oktreotydu.
100 mikrogramów/ml: Jedna fiolka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 100 mikrogramów oktreotydu.
500 mikrogramów/ml: Jedna fiolka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 500 mikrogramów oktreotydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny, bezbarwny do lekko brązowego roztwór
pH roztworu: 3,9-4,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (ang. growth hormone - GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor 1- IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające. Octreotide Kabi jest również zalecany w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.

Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki (ang. gastro-entero-pancreatic - GEP), takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Octreotide Kabi nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje u tych pacjentów wyleczenia.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Nagle postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby. Octreotide Kabi jest stosowany w połączeniu ze specyficznym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i(lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Początkowo podaje się dawkę od 0,05 do 0,1 mg we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*), co 8 lub 12 godzin. Dawkowanie należy ustalać w zależności od wyników comiesięcznego oznaczania stężenia GH i IGF-1 (docelowe wartości: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 w zakresie stężeń fizjologicznych), objawów klinicznych i tolerancji produktu leczniczego. U większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 0,3 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 mg. U pacjentów otrzymujących określoną dawkę produktu leczniczego Octreotide Kabi badanie stężenia GH należy wykonywać co 6 miesięcy.

Jeżeli w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi nie udaje się osiągnąć istotnego zmniejszenia stężenia GH i poprawy klinicznej, leczenie należy przerwać.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo podaje się dawkę 0,05 mg we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*) raz lub dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guz (w przypadku rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego) i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana od 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach konieczne może okazać się stosowanie większych dawek. Dawki stosowane w leczeniu podtrzymującym należy ustalać indywidualnie.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia od rozpoczęcia podawania maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Octreotide Kabi brak jest korzystnej odpowiedzi, należy przerwać leczenie.

Powikłania po operacjach trzustki

Dawka 0,1 mg podawana trzy razy na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*) przez 7 kolejnych dni od dnia operacji, przynajmniej na 1 godzinę przed zabiegiem laparotomii.

Krwawienie z żyłaków przełyku

25 mikrogramów/godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (*iv.*). Octreotide Kabi można rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej.

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby, oktreotydu podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawkach do 50 mikrogramów/godzinę przez 5 dni był dobrze tolerowany.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Na ogół skuteczne dawkowanie to 100 mikrogramów podawane trzy razy na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*). Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi w wydzielaniu TSH i hormonów tarczycy. Ocena skuteczności terapii wymaga, by leczenie było prowadzone przez co najmniej 5 dni.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak danych świadczących o gorszej tolerancji lub konieczności stosowania innych dawek oktreotydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem oktreotydu u dzieci jest ograniczone.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, okres półtrwania produktu leczniczego może być wydłużony, powodując konieczność dostosowania dawki podtrzymującej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wielkość pola pod krzywą (AUC) oktreotydu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Octreotide Kabi.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując ciężkie powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Obserwowano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich produktów leczniczych, jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Oktreotyd hamuje wydzielanie cholecystokininy, co powoduje zmniejszoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego i wzrost ryzyka osiadania błotka żółciowego i tworzenia się kamieni żółciowych. Częstość przypadków tworzenia się kamieni żółciowych w czasie leczenia oktreotydem ocenia się na 15% do 30%. W populacji ogólnej wynosi ona 5% do 20%.

Z tego względu zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi, w odstępach około 6 do 12-miesięcznych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Octreotide Kabi przebieg kamicy żółciowej jest zwykle bezobjawowy; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych kwasami żółciowymi lub chirurgicznie.

Hormonalnie czynne guzy w obrębie żołądka, jelit i trzustki (GEP)

W trakcie leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności produktu leczniczego Octreotide Kabi w kontrolowaniu objawów i szybkiego nawrotu ciężkich objawów choroby. Po przerwaniu leczenia może nastąpić nasilenie lub nawrót objawów.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, Octreotide Kabi może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona, poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów z wyspiakiem trzustki (ang. *insulinoma*) oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi oraz po każdej zmianie dawki. Znacznym wahaniom stężenia glukozy we krwi można zapobiec, podając produkt leczniczy częściej i w mniejszych dawkach.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą typu II, z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, Octreotide Kabi może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenie przeciwcukrzycowe.

Żylaki przełyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku lub zmian zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Reakcje miejscowe

W czasie 52-tygodniowego badania toksyczności u szczurów, głównie samców, tylko po zastosowaniu największej dawki (około 8-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka, na podstawie powierzchni ciała) obserwowano tworzenie się mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. W trwających 52 tygodnie badaniach toksyczności wykonanych na psach, nie było przypadków zmian hiperplastycznych ani nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzykiwania produktu leczniczego. Nie zanotowano przypadków tworzenia się guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych oktreotydem przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne w chwili obecnej dane na ten temat wskazują, że zmiany obserwowane u szczurów są specyficzne gatunkowo i nie można ich odnosić do działania produktu leczniczego u ludzi (patrz punkt 5.3).

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Octreotide Kabi może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych, jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Octreotide Kabi może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że oktreotyd zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą spowalniać metabolizm związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane (mniej niż od 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży, w których u około jednej trzeciej przypadków skutki dla ciąży nie są znane.

Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie leku było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego, podawanego podskórnie lub 10 do 40 mg na miesiąc oktreotydu LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewano, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Octreotide Kabi podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. W trakcie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd ma wpływ na płodność ludzi. U męskiego potomstwa samicy leczonych w okresie ciąży i laktacji stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotyd nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oktreotyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Octreotide Kabi wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1, zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu.

Działania niepożądane (Tabela 1) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 - Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Oslabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tabeli 2 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2 - Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja, reakcje alergiczne i nadwrażliwość.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.
Zaburzenia serca	Arytmia.
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność przewodu pokarmowego z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową.

Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Występowanie objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego może być zmniejszone przez unikanie przyjmowania posiłków tuż przed podaniem podskórnym produktu leczniczego Octreotide Kabi lub zaraz po jego podaniu, tj. wykonanie wstrzyknięcia między posiłkami lub przed udaniem się na spoczynek.

Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Ból lub wrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, mrowienie lub pieczenie po podaniu podskórnym, z zaczerwienieniem i obrzękiem rzadko utrzymuje się dłużej niż 15 minut. Dyskomfort w miejscu podania może być zmniejszony dzięki doprowadzeniu roztworu przed podaniem do temperatury pokojowej lub przez wstrzyknięcie mniejszej objętości roztworu o większym stężeniu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwałe leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym oktreotydu i ustępowało po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwałe oktreotydem podawanym podskórnym obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

Zaburzenia serca

Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z rakowiakami obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście załamka R w S, wczesną progresję załamek R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie udowodniono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca, które mogą być przyczyną takich zmian (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania oktreotydu u dorosłych i dzieci. U dorosłych, dawki wahały się od 2 400 do 6 000 mikrogramów/dobę, podawanych w infuzji

ciąglej (od 100 do 250 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (1 500 mikrogramów, trzy razy na dobę). Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: arytmia, zmniejszone ciśnienie krwi, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby, biegunka, osłabienie, letarg, zmniejszenie masy ciała, hepatomegalia i kwasica mleczanowa.

U dzieci, dawki wynosiły od 50 do 3 000 mikrogramów/dobę, podawanych w infuzji ciągłej (od 2,1 do 500 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (od 50 do 100 mikrogramów). Jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym była łagodna hiperglikemia.

Nie zgłoszono żadnych niespodziewanych działań niepożądanych u pacjentów z nowotworem, otrzymujących podskórnie oktreotyd w dawkach podzielonych od 3 000 do 30 000 mikrogramów/dobę.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H 01 CB 02.

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę;
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią oktreotyd zmniejsza stężenie GH i IGF-1 w osoczu. U około 90% pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia GH o 50% i więcej. U około 50% leczonych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia GH w surowicy poniżej 5 ng/ml. U większości pacjentów oktreotyd znacząco zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierne pocenie się, bóle stawów, parestezje. U pacjentów z makrogruczolakami przysadki leczenie oktreotydem może prowadzić do zmniejszenia masy guza.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, oktreotyd na skutek różnorodnych właściwości hormonalnych modyfikuje wiele objawów klinicznych. Poprawę kliniczną i ustępowanie objawów obserwowano u pacjentów, u których, mimo wcześniejszego stosowania innych sposobów leczenia, takich jak: zabieg operacyjny, embolizacja tętnicy wątrobowej i różne rodzaje chemioterapii, np. streptozocyną i 5-fluorouracylem, utrzymywały się objawy chorobowe związane z guzem.

Działania oktreotydu w różnych typach guzów

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może prowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP - ang. vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotydu w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotydu łagodzi przebieg biegunki, co sprzyja zwiększaniu masy ciała. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H_2 pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca częstym objawem może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H_2 . Oktreotydu może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów produkt leczniczy zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, oktreotydu może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Powikłania po operacjach trzustki

U pacjentów operowanych z powodu chorób trzustki podawanie oktreotydu w okresie przed- i pooperacyjnym zmniejsza częstość występowania typowych powikłań pooperacyjnych (np. przetoka trzustkowa, ropień trzustki z rozwijającą się następnie posocznicą, pooperacyjne ostre zapalenie trzustki).

Krwawienie z żyłaków przełyku

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby podawanie oktreotydu i jednoczesne zastosowanie specjalnego leczenia (np. skleroterapii) pozwala lepiej opanować krwawienia i zapobiega wczesnym nawrotom krwawień, zmniejsza liczbę niezbędnych przetoczeń krwi oraz zwiększa 5-dniowe przeżycie. Pomimo, że dokładny mechanizm działania

oktreotydu nie jest w pełni wyjaśniony, uważa się, że zmniejsza on trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia (np. VIP, glukagon).

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wpływ leczenia oktreotydem był poddany prospektywnej obserwacji u 21 pacjentów, a następnie analizowany zbiorczo razem z 37 opublikowanymi przypadkami leczenia. Wśród 42 pacjentów, których dane biochemiczne były możliwe do oceny, u 81% pacjentów (n=34) uzyskano zadowalające wyniki leczenia (co najmniej 50% zmniejszenie wydzielania TSH i znaczne zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy), natomiast u 67% (n=28) stwierdzono normalizację wydzielania TSH i hormonów tarczycy. U tych pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia (do 61 miesięcy, średnio 15,7 miesięcy).

W odniesieniu do objawów klinicznych wyraźną poprawę zgłaszano u 19 z 32 pacjentów z kliniczną nadczynnością tarczycy. W 11 przypadkach (41%) obserwowano zmniejszenie objętości guza o ponad 20%, przy czym w 4 przypadkach (15%) guz zmniejszył swoją objętość o ponad 50%. Zmniejszenie objętości guza występowało najwcześniej po 14 dniach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oktreotydy podany we wstrzyknięciu podskórnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Oktreotydy wiąże się z białkami osocza w 65%. W nieznacznym stopniu oktreotydy wiąże się z krwinkami.

Eliminacja

Po podaniu podskórnym, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 100 minut. Po podaniu dożylnym, eliminacja ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 10 i 90 minut. Większość peptydu wydalana jest z kałem. Około 32% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite narażenie organizmu na oktreotydy (AUC) podany we wstrzyknięciu podskórnym.

Szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby, ale nie u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję zwierząt po podaniu dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg/dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną leku (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotydy podawano przez całą ciążę i laktację. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione

zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

Działanie rakotwórcze/toksyczność przewlekła

U szczurów otrzymujących octan oktreotydu w dawkach do 1,25 mg/kg mc./dobę obserwowano występowanie włókniakomięsaków, głównie u dużej liczby samców, w miejscu podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego po 52, 104 i 113/116 tygodniach. Miejscowe występowanie guzów odnotowano również u szczurów z grupy kontrolnej, jednak ich powstawanie przypisywano zaburzeniom rozrostu włóknistej tkanki łącznej pod wpływem przewlekłego podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego, a dodatkowo wzmożonego przez kwaśne podłoże składające się z kwasu mlekowego/mannitolu. Ta nieswoista reakcja tkankowa wydawała się właściwa dla szczurów. Zmian nowotworowych nie obserwowano ani u myszy otrzymujących codzienne podskórne wstrzyknięcia oktreotydu w dawkach do 2 mg/kg mc. przez 98 tygodni, ani u psów leczonych codziennymi podskórnymi dawkami produktu leczniczego przez 52 tygodnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas (S)-mlekowy
Sodu wodorowęglan
Mannitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Octan oktreotydu jest nietrwały w roztworach przeznaczonych do całkowitego żywienia pozajelitowego.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka:

50 mikrogramów/ml: 2 lata
100 mikrogramów/ml: 2 lata
500 mikrogramów/ml: 2 lata

Produkt leczniczy należy użyć natychmiast po otwarciu fiołki.

Rozcieńczony roztwór:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W przypadku codziennego stosowania, nieotwarte fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej, ale nie dłużej niż przez 2 tygodnie.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 2 ml, zawierająca 1 ml roztworu do wstrzykiwań, z bezbarwnego szkła typu I, zamykana korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytym fluoropolimerem (*Fluorotec-film*), z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Wielkości opakowań:

1 fiolka
5 fiolek
30 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Fiolki należy otwierać tylko bezpośrednio przed użyciem, a niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zmienił barwy i nie ma w nim zanieczyszczeń.

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

Podanie podskórne:

Octreotide Kabi należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym bez wcześniejszego rozcieńczania.

Podanie dożylnie:

Jeśli Octreotide Kabi jest podawany w infuzji dożylniej, zawartość 0,5 mg fiolki powinna być rozcieńczona w 60 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, a otrzymany roztwór należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej.

Ponieważ Octreotide Kabi może wpływać na homeostazę glukozy, zaleca się raczej stosowanie fizjologicznego roztworu chlorku sodu niż glukozy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octreotide Kabi, 50 mikrogramów/ml: 21289

Octreotide Kabi, 100 mikrogramów/ml: 21290

Octreotide Kabi, 500 mikrogramów/ml: 21291

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.06.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.07.2016