

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siroctid, 500 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 500 mikrogramów oktreotydu w postaci oktreotydu octanu.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml roztworu (tzn. zasadniczo jest wolny od sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (ang. GH - growth hormone) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. IGF-1 - insulin-like growth factor 1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające. Produkt leczniczy Siroctid jest również wskazany 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. GEP - gastro-entero-pancreatic), takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Siroctid nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje wyleczenia u tych pacjentów.

Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki.

Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków żołądkowo-przełykowych u pacjentów z marskością wątroby.

Siroctid 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 (*s.c.*), co 8 lub co 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. Dla 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 Siroctid badanie stężenia GH i IGF-1 należy wykonywać co 6 miesięcy.

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

#### *Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki*

Początkowo podaje się 0,05 mg raz lub dwa razy na dobę, przez wstrzyknięcie podskórne. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu poziomów hormonów produkowanych przez guz (w przypadku rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego) i od tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 0,1 - 0,2 mg 3 razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być wymagane zastosowanie większych dawek. Dawki podtrzymujące należy ustalać indywidualnie.

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

#### *Powikłania po operacji trzustki*

Dawka 0,1 mg 3 razy na dobę podawana we wstrzyknięciu *s.c.* przez 7 kolejnych dni od dnia operacji, przynajmniej na 1 godzinę przed laparotomią.

#### *Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przelykowych*

25 mikrogramów/godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (*i.v.*). Siroctid można stosować po rozcieńczeniu w roztworze soli fizjologicznej.

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków żołądkowo-przelykowych w przebiegu marskości wątroby Siroctid podawany w ciągłej infuzji dożylniej (*i.v.*) w dawkach do 50 mikrogramów/godzinę przez 5 dni był dobrze tolerowany.

#### *Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH*

Na ogół skuteczne dawkowanie to 100 mikrogramów trzy razy na dobę we wstrzyknięciu *s.c.* 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 produktu leczniczego Siroctid u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Stosowanie u dzieci*

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Siroctid u dzieci jest ograniczone.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

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

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowitą ekspozycję (AUC) oktreotydu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Siroctid.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Siroctid może być bezpośrednio stosowany we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) lub w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu. Dalsze informacje dotyczące przygotowania i rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

### **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 (GH) mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawiają się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u kobiet 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

Bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Siroctid jest kamica żółciowa, która może być związana z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub poszerzeniem dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonywanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem leczniczym Siroctid, w odstępach około 6 do 12-miesięcznych.

#### Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki (GEP)

Podczas leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności leku Siroctid 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, produkt leczniczy Siroctid może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan trwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów z gruczolakiem wysepkowatokomórkowym, oktreotyd może pogłębiać i wydłużać czas trwania hipoglikemii ze względu na swój większy niż insuliny relatywny potencjał do hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu oraz z powodu krótszego jego czasu działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia produktem Siroctid oraz po każdej zmianie dawki. Znacznym wahaniom stężenia glukozy we krwi można zapobiec, podając produkt częściej i w mniejszych dawkach.

Podczas leczenia produktem leczniczym Siroctid 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 produkt leczniczy Siroctid może powodować poposiłkowy wzrost glikemii. 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 52-tygodniowym badaniu dotyczącym toksycznego działania u szczurów, głównie samców, obserwowano występowanie mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia tylko przy zastosowaniu najwyższej dawki (około 8 razy większa od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, na podstawie powierzchni ciała). W 52-tygodniowym badaniu dotyczącym toksycznego działania u psów nie obserwowano żadnych zmian rozrostowych i nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. Nie obserwowano przypadków formowania guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych lekiem Siroctid przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne aktualnie informacje wskazują, iż obserwacje u szczurów są specyficzne dla gatunku i nie mają żadnego znaczenia dla stosowania leku u ludzi (Patrz punkt 5.3).

### Odżywianie

U niektórych pacjentów oktreotyd może zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

Obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B12 i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga u niektórych pacjentów otrzymujących oktreotyd. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B12 w czasie leczenia produktem leczniczym Siroctid u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B12 w wywiadzie.

### Zawartość sodu

Produkt leczniczy Siroctid zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Siroctid 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).

Dostosowanie dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych może być wymagane przy równoczesnym podawaniu leku Siroctid (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, iż Siroctid zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podawanie octreotydu i bromokryptyny powoduje zwiększenie dostępności biologicznej bromokryptyny.

Ograniczone dane literaturowe wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450, co może być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że octreotyd może mieć takie działanie, należy stosować ostrożnie inne leki, głównie metabolizowane przez CYP3A4, i te o niskim indeksie terapeutycznym (np. chinina, terfenadyna).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczących stosowania octreotydu u kobiet w ciąży, w których u około jednej trzeciej przypadków skutki dla ciąży nie są znane. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu octreotydu do obrotu, a ponad 50% kobiet w ciąży narażonych na działanie leku było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet było narażone na działanie octreotydu w pierwszym trymestrze ciąży w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę leku Siroctid, podawanego podskórnie lub 10-40 mg/miesiąc octreotydu w postaci wolno-uwalniającej. Wady wrodzone zgłoszono u około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewano, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z octreotydem.

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

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Siroctid w okresie ciąży (patrz punkt 4.4)

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octreotyd jest wydzielany do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że octreotyd przenika do mleka karmiących zwierząt. Podczas stosowania leku Siroctid nie należy karmić piersią.

##### Płodność

Nie wiadomo, czy octreotyd ma wpływ na płodność ludzi. U męskiego potomstwa samic leczonych w okresie ciąży i laktacji stwierdzono późne zstąpienie jąder. Octreotyd 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**

Siroctid 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 występują u nich zawroty głowy, osłabienie/zmęczenie lub ból głowy w trakcie leczenia lekiem Siroctid.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas terapii oktreotydem dotyczyły zaburzeń ze strony żołądka i jelit, zaburzeń ze strony układu nerwowego, zaburzeń ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń 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.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zebrane podczas badań klinicznych dotyczących stosowania oktreotydu.

Działania niepożądane zostały przedstawione w oparciu o częstość występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: 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 ( $<1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### **Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych**

##### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy

Często: niestrawność, wymioty, wzdęcia, steatorrhoea (nadmiar tłuszczu w kale), luźne stolce, odbarwienie kału.

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

##### **Zaburzenia endokrynologiczne**

Często: niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).

##### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Bardzo często: kamica żółciowa

Często: zapalenie pęcherzyka żółciowego, osady w drogach żółciowych, hiperbilirubinemia

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często: hiperglikemia  
Często: hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, anoreksja  
Niezbyt często: odwodnienie

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często: reakcja w miejscu wstrzyknięcia  
Często: astenia

### **Badania diagnostyczne**

Często: zwiększanie aktywności aminotransferaz

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: świąd, wysypka, łysienie

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: duszności

### **Zaburzenia serca**

Często: bradykardia  
Niezbyt często: tachykardia

### Dane po dopuszczeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były raportowane dobrowolnie i nie zawsze możliwe jest określenie częstości lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku.

### **Działania niepożądane zebrane z raportów spontanicznych**

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Małopłytkowość

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwości

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Pokrzywka

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez cholestazy, cholestatyczne zapalenie wątroby, cholestaza, żółtaczką, cholestatyczna żółtaczką

#### **Zaburzenia serca**

Arytmia

#### **Badania diagnostyczne**

Zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej, podwyższony poziom transferazy gamma-glutamylowej.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym*

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie oktreotyd, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej 40 do 60 lat) zapadalność

wynosi około 5 do 20%. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit 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 żołądka i jelit może być zmniejszone przez unikanie przyjmowania posiłków tuż przed podaniem podskórnym produktu leczniczego Siroctid lub zaraz po jego podaniu, tj. wykonanie wstrzyknięcia między posiłkami lub przed udaniem się na spoczynek.

#### *Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

#### *Reakcje 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. Miejscowy dyskomfort może być zmniejszony przez pozostawienie roztworu do osiągnięcia temperatury pokojowej przed wstrzyknięciem lub przez wstrzykiwanie 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*

W bardzo rzadkich przypadkach, odnotowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Siroctid i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwałe produktem leczniczym Siroctid, podawanym podskórnym (s.c.) obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

#### *Zaburzenia serca*

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. U pacjentów zarówno z akromegalią jak i z rakowiakami obserwowano zmiany w obrazie EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzacja, niski woltaż, przejście amplitudy załamka R i S, wczesną progresję załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Związek pomiędzy wymienionymi zdarzeniami i stosowaniem oktreotydu octanu nie został ustalony ponieważ u wielu pacjentów wstępują współistniejące choroby serca. (patrz punkt 4.4).

#### *Małopłytkowość*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano małopłytkowość, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Siroctid dożylnie. Jest to odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

### **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

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-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**

Zgłaszano ograniczoną ilość przypadków nieumyślnego przedawkowania leku Siroctid u dorosłych i dzieci. U dorosłych dawki wahały się w zakresie od 2400-6000 mikrogramów/dobę podawane w infuzji ciągłej (100-250 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (1500 mikrogramów trzy razy na dobę). Obserwowane wówczas działania niepożądane to arytmia, zmniejszone ciśnienie krwi, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby ze stłuszczeniem, biegunka, osłabienie, letarg, utrata wagi, hepatomegalia i kwasica mleczanowa.

U dzieci dawki wahały się w zakresie od 50 do 3000 mikrogramów/dobę podawane w infuzji ciągłej (2,1-500 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (50-100 mikrogramów). Jedynym zgłaszanym działaniem niepożądany była łagodna hiperglikemia.

Nie zgłoszono żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych u pacjentów z nowotworem otrzymujących podskórnie produkt leczniczy Siroctid w dawkach 3 000-30 000 mikrogramów/dobę w dawkach podzielonych.

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogii, kod ATC: H01CB02

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

U zwierząt oktreotyd jest silniejszym inhibitorem hormonu wzrostu GH, glukagonu i insuliny niż naturalna somatostatyna, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że Siroctid hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym oraz hipoglikemię wywołaną przez insulinę,
- 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 hormonu wzrostu (GH) i w mniejszym stopniu insuliny, a po jego podaniu nie występuje "efekt odbicia" wynikający z hipersekrecji hormonów (czyli GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią Siroctid obniża stężenie GH i IGF-1 w osoczu. Obniżenie stężenia GH o około 50% lub więcej występuje u 90% pacjentów, a obniżenie stężenia GH w surowicy poniżej 5 ng/ml można uzyskać w około połowie przypadków. U większości pacjentów Siroctid znacząco zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak ból głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierne pocenie się, bóle stawów i parestezje. U pacjentów z makrogruczolakami przysadki leczenie lekiem Siroctid może prowadzić do zmniejszenia masy guza.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami wewnątrzwydzielniczego układu GEP, Siroctid ze względu na swoje różnorodne właściwości hormonalne, 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-fluorouracyłem, utrzymywały się objawy chorobowe związane z guzem

#### Działania produktu leczniczego Siroctid w różnych typach guzów

##### Rakowiaki

Stosowanie leku Siroctid może prowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich jak, zaczerwienienie skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach jednocześnie występuje spadek stężenia serotoniny w osoczu oraz zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

##### VIPoma

U pacjentów z VIPoma charakterystyczna pod względem biochemicznym jest nadmierna produkcja wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie Siroctidu łagodzi przebieg ostrych sekrecyjnych biegunek typowych dla tej choroby, co daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych np. hipokaliemia, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa sugeruje spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie się rozmiarów guza, szczególnie w przypadku przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy obniżenie stężenia VIP w osoczu, który może osiągnąć wartości prawidłowe.

##### Glukagonoma

Podawanie produktu leczniczego Siroctid powoduje w większości przypadków znaczną poprawę nekrolitycznego rumienia wędrującego charakterystycznego dla tej choroby. Często występujący wpływ leku Siroctid na łagodną cukrzycę nie jest oznaczony i zwykle nie powoduje zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę i doustne środki hipoglikemiczne. Siroctid łagodzi przebieg biegunki, co sprzyja zwiększeniu masy ciała u dotkniętych chorobą pacjentów. Pomimo że podawanie Siroctidu często prowadzi do natychmiastowego obniżenia stężenia glukagonu w osoczu, efekt ten 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>. Produkt Siroctid może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

### Insulinoma

Stosowanie produktu leczniczego Siroctid prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, Siroctid 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

Dla pacjentów przechodzących operację trzustki podawanie Siroctidu przed i po zabiegu zmniejsza częstotliwość występowania typowych powikłań pooperacyjnych (np. przetoka trzustkowa, ropień trzustki z następową posocznica, pooperacyjne ostre zapalenie trzustki).

### Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przełykowych

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby podawanie Siroctidu w połączeniu ze specjalnym leczeniem (np. skleroterapia), pozwala lepiej kontrolować krwawienia, zapobiega wczesnym ponownym krwawieniom, zmniejsza wymagania transfuzji i zwiększa 5-dniowy wskaźnik przeżycia. Pomimo, że dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Siroctid 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 produktem leczniczym Siroctid 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

Po wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) Siroctid 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. Wiązanie z białkami osocza sięga do 65%. W nieznacznym stopniu Siroctid wiąże się z krwinkami.

### Eliminacja

Po podaniu podskórnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 100 minut.

Po wstrzyknięciu dożylnym (i.v.) eliminacja ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 10 i 90 minut. Większość peptydu wydalana jest z kałem, podczas gdy 32% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

### Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowitą ekspozycję organizmu na oktreotyd (AUC) podany we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.).

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 teratogenicznego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/plód lub innego wpływu na reprodukcję zwierząt po podaniu dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg/dobę. Nieznaczące 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 oktreotyd 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 (GH).

### 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 (s.c.) leku 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 leku, 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 leku przez 52 tygodnie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas (S)-mlekowy  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek w celu dostosowania pH  
Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **Warunki przechowywania po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu przy przechowywaniu w szklanych butelkach:**

udowodniona chemiczna i fizyczna stabilność rozcieńczonego roztworu wynosi 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Podczas codziennego stosowania produkt może być przechowywany w temperaturze poniżej 30°C przez okres do 30 dni.

Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 ml roztworu w szklanym cylindrze strzykawki z igłą, sztywną osłoną igły i tłoczkiem (bromobutyl). Pięć, sześć lub trzydzieści ampułko-strzykawkę zapakowanych w formowany termicznie, biały, nieprzezroczysty blister PCW, uszczelniony folią aluminiową.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przechowywania produktu leczniczego**

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

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

Nie zaleca się mieszania lub rozcieńczania roztworów do wstrzykiwań Siroctid, z wyjątkiem 0,9% roztworu chlorku sodu.

Do jednorazowego użytku.

**Podanie podskórne:**

Produkt leczniczy Siroctid należy podawać przez wstrzyknięcie podskórne bez wcześniejszego rozpuszczania czy rozcieńczania.

**Infuzja dożylna:**

**Guzy GEP** kiedy wymagana jest szybka odpowiedź (podanie w bolusie):

Produkt leczniczy Siroctid należy rozcieńczyć w 0,9% (w/v) roztworze chlorku sodu do podania w postaci wstrzyknięcia dożylnego w proporcji nie przekraczającej 1:100.

**Krwawienia z żyłaków żołądkowo-przelykowych:** Jeśli produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylny, zawartość 500 mikrogramów ampułki powinna być rozcieńczona w 60 ml roztworu chlorku sodu, a roztwór podany za pomocą pompy infuzyjnej. Czynność tę należy powtarzać tak często, jak to konieczne do podania przepisanej dawki. Oktreotyd można podawać stosując mniejsze stężenia.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Chemi S.p.A.  
Via dei Lavoratori, 54  
20092 Cinisello Balsamo (MI)  
Włochy  
Tel. + 39 02 612 84 31  
Fax. + 39 02 61 28 960  
e-mail: [chemi@chemi.com](mailto:chemi@chemi.com)

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

16691

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12/04/2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26/03/2015

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

08/2018