

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Octrin, 0,05 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Octrin, 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Octrin, 0,2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Octrin, 0,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Octrin, 0,05 mg/ml

Octrin zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 0,05 mg/ml oktreotydu (*Octreotidum*).

Octrin, 0,1 mg/ml

Octrin zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 0,1 mg/ml oktreotydu (*Octreotidum*).

Octrin, 0,2 mg/ml

Octrin zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 0,2 mg/ml oktreotydu (*Octreotidum*).

Octrin, 0,5 mg/ml

Octrin zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 0,5 mg/ml oktreotydu (*Octreotidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH 3,9-4,2 i osmolarności 300-360 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kontrolowanie objawów i zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli leczeniem chirurgicznym lub radioterapią. Oktreotydu wskazany jest również u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub którzy nie chcą poddać się operacji albo u pacjentów w okresie przejściowym, przed uzyskaniem pełnej skuteczności radioterapii.

Łagodzenie objawów związanych z obecnością czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki (ang. gastro-entero-pancreatic, GEP), takich jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Oktreotydu nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje wyleczenia tych pacjentów.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Pilne postępowanie w celu zahamowania krwawienia lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przelyku u pacjentów z marskością wątroby. Oktreotydu należy stosować w skojarzeniu ze szczególnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapia nie unormowały wydzielania;
- u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do uzyskania skuteczności radioterapii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Akromegalia*

Początkowo 0,05 mg do 0,1 mg we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) co 8 do 12 godzin. Dawkowanie należy dostosowywać w zależności od wyników comiesięcznej oceny stężenia GH i IGF-1 (wartości docelowe: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 w granicach normy), objawów klinicznych i tolerancji leczenia. Optymalna dawka dobową dla większości pacjentów wynosi 0,3 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 mg. U pacjentów otrzymujących stałą dawkę oktreotydu stężenie GH należy badać co 6 miesięcy.

Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach leczenia nie uzyskuje się znaczącego zmniejszenia stężenia GH i nie ma poprawy objawów klinicznych.

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

Początkowo 0,05 mg raz lub dwa razy na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na stężenie hormonów wytwarzanych przez guz (w przypadku rakowiaków na wydzielanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu) oraz tolerancji leku, dawkę można stopniowo zwiększać do wielkości od 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych sytuacjach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Dawki podtrzymujące należy dostosowywać indywidualnie.

Jeśli po tygodniu leczenia rakowiaka oktreotydem w maksymalnej tolerowanej dawce nie uzyskano korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie należy przerwać.

#### *Powikłania po operacji trzustki*

Dawkę 0,1 mg podaje się we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy na dobę przez 7 dni, zaczynając od dnia operacji, co najmniej 1 godzinę przed laparotomią.

#### *Krwawienie z żyłaków przełyku*

Podaje się 25 mikrogramów na godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (iv.). Produkt Octrin można podawać po rozcieńczeniu roztworem soli fizjologicznej.

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

#### *Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH*

Na ogół najbardziej skuteczne dawkowanie wynosi 100 mikrogramów trzy razy na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę można dostosować w zależności od uzyskanego wydzielania TSH i hormonów tarczycy. Do oceny skuteczności konieczne jest co najmniej 5 dni terapii.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie stwierdzono zmniejszonej tolerancji leku ani zmienionych wymagań dotyczących dawki oktreotydu u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowitą ekspozycję (AUC) na oktreotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne.

### **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

Ponieważ guzy przysadki mózgowej wytwarzające hormon wzrostu mogą powiększać się i powodować poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), bardzo ważne jest staranne monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Jeśli występują oznaki powiększania się guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści ze zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu – 1 (IGF-1) u kobiet z akromegalią mogą wiązać się z przywróceniem płodności. Pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić, jeśli to konieczne, stosowanie podczas leczenia oktreotydem odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

U pacjentów długotrwale otrzymujących oktreotyd należy kontrolować czynność tarczycy.

Podczas leczenia oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

#### Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym

Często obserwowano przypadki bradykardii. Może być konieczne dostosowanie dawki takich produktów leczniczych, jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego lub leki regulujące równowagę wodno-elektrolitową (patrz punkt 4.5).

#### Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym i zdarzenia powiązane

Oktreotyd hamuje wydzielanie cholecystokininy, co powoduje zmniejszoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zwiększenie ryzyka osiadania błotka żółciowego i powstawania kamieni żółciowych. Częstość tworzenia kamieni żółciowych podczas leczenia oktreotydem ocenia się na 15 do 30%, podczas gdy w populacji ogólnej wynosi ona 5 do 20%. Z tego powodu zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem leczenia oktreotydem, a następnie w odstępach około 6 do 12 miesięcy. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych oktreotydem jest na ogół bezobjawowa. Objawową kamicę żółciową należy leczyć metodą rozpuszczania za pomocą kwasów żółciowych lub operacyjnie.

#### Hormonalnie czynne guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe

Podczas leczenia czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki, w rzadkich przypadkach uzyskana za pomocą oktreotydu kontrola objawów może nagle zanikać, powodując szybki nawrót ciężkich objawów chorobowych. Przerwanie leczenia może spowodować nasilenie lub nawrót objawów.

#### Metabolizm glukozy

Oktreotyd może wpływać na regulację stężenia glukozy w wyniku hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę. Długotrwale stosowanie leku może spowodować zaburzenia tolerancji glukozy po posiłku i, w niektórych przypadkach, stan przewlekłej hiperglikemii. Odnotowano również występowanie hipoglikemii.

U pacjentów z guzami wydzielającymi insulinę oktreotyd może pogłębiać hipoglikemię i wydłużać jej trwanie, gdyż silniej hamuje wydzielanie hormonu wzrostu i glukagonu niż insuliny, a dodatkowo hamowanie wydzielania insuliny trwa krócej. Stan tych pacjentów należy uważnie kontrolować na

początku leczenia oktreotydem i przy każdej zmianie dawkowania. Częstsze podawanie oktreotydu w mniejszych dawkach może zmniejszyć potencjalne wahania stężenia glukozy we krwi.

Stosowanie oktreotydu może zmniejszyć zapotrzebowanie na insulinę u pacjentów z cukrzycą typu 1. U pacjentów bez cukrzycy i pacjentów z cukrzycą typu 2 z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny podawanie oktreotydu może prowadzić do zwiększenia glikemii poposiłkowej. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.

#### Żyłaki przełyku

Ponieważ po incydentach krwawienia z żyłaków przełyku istnieje większe ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej lub zmiany zapotrzebowania na insulinę u chorych z cukrzycą, konieczna jest rutynowa kontrola stężenia glukozy we krwi.

#### Reakcje w miejscu podania

W trwającym 52 tygodnie badaniu toksycznego działania u szczurów, głównie samców, obserwowano występowanie mięsaków w miejscu wstrzyknięcia podskórnego oktreotydu, ale tylko po podaniu największej dawki (około 8-krotnie większej od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, po uwzględnieniu powierzchni ciała). W 52-tygodniowym badaniu toksycznego działania u psów nie obserwowano zmian rozrostowych ani nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia podskórnego. Nie zgłoszono żadnego przypadku powstania zmian nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych oktreotydem przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne obecnie dane wskazują, że wyniki badań na szczurach są swoiste gatunkowo i nie mają znaczenia dla stosowania leku u ludzi (patrz punkt 5.3).

#### Odżywianie

U niektórych pacjentów oktreotyd może zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów otrzymujących oktreotyd obserwowano zmniejszone stężenie witaminy B<sub>12</sub> i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. U pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> w wywiadzie zaleca się kontrolowanie jej stężenia podczas leczenia oktreotydem.

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

Podczas jednoczesnego stosowania z oktreotydem może być konieczne dostosowanie dawki takich produktów leczniczych, jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego lub leki regulujące równowagę wodno-elektrolitową (patrz punkt 4.4).

Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i przeciwcukrzycowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z oktreotydem (patrz punkt 4.4).

Wykazano, że oktreotyd zmniejsza wchłanianie cyklosporyny w jelitach i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podawanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Nieliczne opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków metabolizowanych przez enzymy układu cytochromu P450. Może to być spowodowane hamowaniem wydzielania hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć takiego działania oktreotydu, inne leki metabolizowane głównie przez izoenzym CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny (np. chinidyna, terfenadyna), należy stosować ostrożnie.

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

#### Ciąża

Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży, a w 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 miało akromegalię. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę we wstrzyknięciu podskórnym lub w dawkach od 10 do 40 mg na miesiąc. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku, ale nie podejrzewa się związku przyczynowego ze stosowaniem oktreotydu.

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

Dla ostrożności należy unikać stosowania oktreotydu w okresie ciąży (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że oktreotyd przenika do mleka zwierząt. Podczas stosowania produktu Octrin nie należy karmić piersią.

#### Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd wpływa na płodność ludzi. U męskiego potomstwa samic otrzymujących oktreotyd w okresie ciąży i laktacji stwierdzono późne zstąpienie jąder. W dawkach dobowych do 1 mg/kg mc. nie zaburzał on jednak płodności u szczurów obu płci (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. Pacjentom należy doradzić zachowanie ostrożności podczas wykonywania tych czynności, jeśli stosowanie oktreotydu wywołuje u nich zawroty głowy, osłabienie i (lub) uczucie zmęczenia albo ból głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi notowanymi podczas leczenia oktreotydem są zaburzenia żołądka i jelit, układu nerwowego, wątroby i dróg żółciowych oraz metabolizmu i odżywiania.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących stosowania oktreotydu były: biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcie. Inne często notowane działania niepożądane to zawroty głowy, miejscowy ból, osad w drogach żółciowych, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitego i wolnego T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, astenia i hipoglikemia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione w tabeli 1 działania niepożądane odnotowano podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu. Uszeregowano je zgodnie z częstością (zaczynając od najczęstszych) zdefiniowaną jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), włącznie z pojedynczymi przypadkami, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane wymieniono według malejącego nasilenia.

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych**

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem gazów
Często:	niestrawność, wymioty, uczucie rozdęcia żołądka, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwione stolce
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	ból głowy

Często:	zawroty głowy
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często:	niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitego T4 i wolnego T4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często:	kamica żółciowa
Często:	zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	hiperglikemia
Często:	hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, jadłowstręt
Niezbyt często:	odwodnienie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Często:	osłabienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często:	świąd, wysypka, łysienie
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	duszność
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często:	bradykardia
Niezbyt często:	tachykardia

Dane uzyskane po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu  
Spontanicznie raportowane działania niepożądane przedstawione w tabeli 2 były zgłoszeniami dobrowolnymi i nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie ich częstości lub związku przyczynowego ze stosowanym lekiem.

**Tabela 2 Działania niepożądane ze spontanicznych doniesień**

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwości
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> pokrzywka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
<b>Zaburzenia serca</b> zaburzenia rytmu serca
<b>Badania diagnostyczne</b> zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

W rzadkich przypadkach działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z powiększeniem obwodu brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, bolesnością uciskową i obroną mięśniową.

Wiadomo, że częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia.

Występowanie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych można ograniczyć, unikając spożywania posiłków w czasie zbliżonym do pory podskórnego podania oktreotydu, tzn. podając produkt leczniczy między posiłkami lub przed udaniem się pacjenta na spoczynek.

### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Ból lub odczucie klucia, mrowienia lub pieczenia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego, z zaczerwienieniem i obrzękiem, rzadko trwające dłużej niż 15 minut. Odczucie miejscowego dyskomfortu można zmniejszyć przez podawanie roztworu o temperaturze pokojowej lub przez podawanie mniejszej objętości bardziej stężonego roztworu.

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Wprawdzie zmierzone wydalanie tłuszczu w kale może się zwiększyć, nie dowiedziono dotychczas, aby długotrwałe leczenie oktreotydem prowadziło do niedoborów pokarmowych na skutek złego wchłaniania.

### *Enzymy trzustkowe*

Bardzo rzadko notowano występowanie ostrego zapalenia trzustki w ciągu pierwszych godzin lub dni leczenia oktreotydem podawanym podskórnym, ustępującego po odstawieniu leku. Ponadto u pacjentów długotrwałe otrzymujących podskórnym oktreotydem obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

### *Zaburzenia serca*

U pacjentów z akromegalią i pacjentów z zespołem rakowiaka obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolaryzacja, niski woltaż, przejście załamka R/S, wczesna progresja załamka R i niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Nie ustalono związku między opisanymi zdarzeniami a stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż wielu z tych pacjentów ma współistniejące choroby serca (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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłoszono ograniczoną ilość przypadków nieumyślnego przedawkowania oktreotydu u dorosłych i dzieci. U dorosłych dawki wynosiły od 2400 do 6000 mikrogramów na dobę, podawanych w ciągłej infuzji (z szybkością 100 do 250 mikrogramów na godzinę) lub podskórnym (1500 mikrogramów trzy razy na dobę). Notowano następujące działania niepożądane: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby, biegunka, osłabienie, letarg, zmniejszenie masy ciała, powiększenie wątroby i kwasica mleczanowa.

U dzieci dawki wynosiły od 50 do 3000 mikrogramów na dobę, podawanych w ciągłej infuzji (z szybkością od 2,1 do 500 mikrogramów na godzinę) lub podskórnym (od 50 do 100 mikrogramów). Jedynym zgłaszanym działaniem niepożądany była lekka hiperglikemia.

U pacjentów z rakiem otrzymujących podskórnym 3000 do 30 000 mikrogramów oktreotydu na dobę w dawkach podzielonych, nie notowano niespodziewanych działań niepożądanych.

### Leczenie

Leczenie przedawkowania jest objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi;  
kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnym do niej działaniu farmakologicznym, ale znacząco dłuższym czasie działania. Oktreotyd hamuje nieprawidłowo zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) i peptydów oraz serotoniny uwalnianych w układzie wewnątrzwydzielniczym żołądkowo-jelitowo-trzustkowym (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, ponadto wykazuje większą wybiórczość w hamowaniu GH i glukagonu.

U osób zdrowych oktreotyd hamuje:

- uwalnianie hormonu wzrostu (GH) stymulowane podaniem argininy, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią indukowaną podaniem insuliny
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny, innych peptydów układu GEP oraz stymulowane arginina uwalnianie insuliny i glukagonu
- uwalnianie tyreotropiny (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim wydzielanie GH, w mniejszym stopniu wydzielanie insuliny, a jego podanie nie powoduje reaktywnej hipersekcji hormonów (np. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią oktreotyd zmniejsza stężenia GH i IGF-1 w osoczu. U około 90% pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia GH o co najmniej 50%, a u około połowy pacjentów stężenie GH w surowicy zmniejsza się do <5 ng/ml. U większości pacjentów oktreotyd znacznie zmniejsza objawy kliniczne choroby, takie jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierna potliwość, bóle stawów i parestezje. Leczenie oktreotydem może prowadzić do pewnego zmniejszenia rozmiarów guza u pacjentów z dużymi gruczolakami przysadki mózgowej.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit lub trzustki oktreotyd modyfikuje wiele objawów klinicznych dzięki różnorodnym oddziaływaniom hormonalnym. Poprawa kliniczna i ustępowanie objawów może występować u pacjentów, u których objawy wywołane obecnością guza utrzymują się mimo zastosowanego leczenia, takiego jak operacja, tj. embolizacja tętnicy wątrobowej i różne schematy chemioterapii, np. streptozocyną i 5-fluorouracylem.

Działanie oktreotydu w różnych typach guzów jest następujące:

### Rakowiaki

Podawanie oktreotydu może spowodować zmniejszenie objawów, zwłaszcza nagłego zaczerwienienia skóry twarzy i biegunki. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania nerkowego kwasu 5-hydroksyindolooctowego.

### VIPoma

Biochemicznie guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków podawanie oktreotydu powoduje złagodzenie silnej, sekrecyjnej biegunki, typowej dla tego schorzenia, dzięki czemu poprawia się jakość życia pacjenta. Towarzyszy temu zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co pozwala na zaprzestanie dojelitowego i pozajelitowego uzupełniania płynów i elektrolitów. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wykazuje spowolnienie lub zatrzymanie rozrostu guza, a nawet jego zmniejszenie, zwłaszcza w przypadku przerzutów do wątroby. Poprawa kliniczna przebiega zazwyczaj ze zmniejszeniem stężenia VIP w osoczu, nawet do wartości mieszczących się w granicach normy.

### Glukagonoma



Podawanie oktreotydu w większości przypadków prowadzi do znacznej poprawy objawów wędrującego rumienia martwiczego, charakterystycznego dla tego schorzenia. W łagodnych postaciach cukrzycy, które często występują w przebiegu tej choroby, działanie oktreotydu jest niewielkie i na ogół nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotydu może łagodzić biegunkę, prowadząc do zwiększenia masy ciała. Chociaż podawanie oktreotydu często powoduje natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukagonu w osoczu, działanie to nie utrzymuje się przy dalszym stosowaniu leku, mimo że poprawa kliniczna może być trwała.

#### Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Leczenie inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora  $H_2$  umożliwia na ogół opanowanie nadmiernego wydzielania kwasu solnego w żołądku. Jednak podawanie wymienionych leków nie łagodzi biegunki, która jest również istotnym objawem. Oktreotydu może pomóc w dalszym zmniejszeniu nadmiernego wydzielania kwasu solnego i łagodzeniu objawów, w tym również biegunki, gdyż u niektórych pacjentów zmniejsza podwyższone stężenie gastryny.

#### Insulinoma

Podawanie oktreotydu powoduje zmniejszenie stężenia krążącej insuliny immunoreaktywnej, chociaż działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego oktreotydu może pomóc w przywróceniu i utrzymaniu normoglikemii w okresie przedoperacyjnym. U pacjentów z nieoperacyjnymi guzami łagodnymi lub złośliwymi można poprawić kontrolę glikemii bez stałego zmniejszania stężenia krążącej insuliny.

#### Powikłania po operacjach trzustki

U pacjentów poddawanych operacji trzustki podawanie oktreotydu w okresie przed- i pooperacyjnym zmniejsza częstość swoistych powikłań pooperacyjnych, takich jak przetoka trzustkowa, ropień trzustki z możliwością rozwoju posocznicy i pooperacyjne ostre zapalenie trzustki.

#### Krwawienie z żyłaków przełyku

U pacjentów z krwawieniem z żyłaków przełyku spowodowanych marskością wątroby podawanie oktreotydu w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem (takim jak skleroterapia żyłaków) pozwala na skuteczniejsze opanowanie krwawienia, zmniejszenie ryzyka szybkiego nawrotu krwawienia i konieczności przetaczania krwi oraz zwiększa 5-dniowy współczynnik przeżycia. Wprawdzie dokładny mechanizm działania oktreotydu nie został w pełni wyjaśniony, przyjmuje się jednak, że zmniejsza on trzewny przepływ krwi w wyniku hamowania hormonów wazoaktywnych (takich, jak VIP, glukagon).

#### Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wpływ leczenia oktreotydem poddano prospektywnej obserwacji u 21 pacjentów, a następnie analizowano łącznie z 37 opublikowanymi przypadkami leczenia. Spośród 42 pacjentów, których parametry biochemiczne były możliwe do oceny, u 81% pacjentów (n=34) wyniki leczenia były zadowalające (co najmniej 50% zmniejszenie wydzielania TSH i znaczne zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy), zaś u 67% (n=28) stwierdzono normalizację wydzielania TSH i hormonów tarczycy. U pacjentów tych odpowiedź utrzymywała się przez cały okres leczenia (do 61 miesięcy, średnio 15,7 miesiąca).

Wyraźną poprawę objawów klinicznych odnotowano u 19 z 32 pacjentów z kliniczną nadczynnością tarczycy. U 11 pacjentów (41%) obserwowano zmniejszenie objętości guza o ponad 20%, zaś u 4 pacjentów (15%) o ponad 50%. Zmniejszenie objętości guza występowało najwcześniej po 14 dniach leczenia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym oktreotydu wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 30 minut.

### Dystrybucja

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

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym wynosi 100 minut. Po wstrzyknięciu dożylnym wydalanie zachodzi dwufazowo, a okresy półtrwania każdej z faz wynoszą odpowiednio 10 i 90 minut. Większość peptydu wydalana jest z kałem, a około 32% wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu.

### Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na całkowitą ekspozycję (AUC) na oktreotydu podany we wstrzyknięciu podskórnym.

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Prowadzone na zwierzętach badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji u zwierząt nie wykazały działania teratogennego oktreotydu ani jego wpływu na zarodek lub płód, bądź innego wpływu na reprodukcję po podaniu dawek do 1 mg/kg mc./dobę. Obserwowane u potomstwa szczurów nieznaczące, przemijające opóźnienie fizjologicznego wzrostu było wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, spowodowanego nadmierną aktywnością farmakodynamiczną leku (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolnienie wzrastania i dojrzewania u potomstwa F1 samic, którym oktreotydu podawano przez całą ciążę i laktację. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, ale ich płodność pozostała prawidłowa. Wymienione objawy były przemijające i uznaje się je za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

### Rakotwórczość/toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów otrzymujących octan oktreotydu w dawkach dobowych do 1,25 mg/kg mc., po 52, 104 i 113/116 tygodniach obserwowano w miejscu wstrzyknięcia podskórnego występowanie włókniakomięsaków, głównie u dużej liczby samców. 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, dodatkowo wzmożonego przez kwaśne podłoże zawierające kwas mlekowy z mannitolem. Wydaje się, że ta nieswoista reakcja tkankowa jest właściwa dla szczurów. Zmian nowotworowych nie obserwowano ani u myszy otrzymujących przez 98 tygodni codzienne podskórne wstrzyknięcia oktreotydu w dawkach do 2 mg/kg mc., ani u psów, którym oktreotydu podawano codziennie podskórnie przez 52 tygodnie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas (S) mlekowy  
Mannitol  
Sodu wodorowęglan  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Octan oktreotydu nie jest trwały w roztworach TPN (ang. Total Parenteral Nutrition - całkowite żywienie pozajelitowe).

## 6.3 Okres ważności

5 lat

Octan oktreotydu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w jałowym roztworze soli fizjologicznej lub 5% jałowym roztworze dekstrozy (glukozy). Ponieważ oktreotydu może wpływać na homeostazę glukozy, zaleca się stosowanie roztworu soli fizjologicznej, a nie dekstrozy. Rozcieńczony roztwór zachowuje trwałość fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik (roztwór powinien być przechowywany w temperaturze 2-8°C). Przed podaniem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej. Całkowity czas obejmujący przygotowanie roztworu, rozcieńczenie płynem infuzyjnym, przechowywanie w lodówce i zakończenie podawania nie powinien przekraczać 24 godzin.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Długotrwałe przechowywanie: przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywanie bieżące: maksymalnie przez 2 tygodnie: przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu 1, w pudełkach tekturowych.

### Wielkość opakowań

5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 20 x 1 ml, 50 x 1 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

Przed podaniem produktu Octrin należy obejrzeć, czy nie zmienił zabarwienia i czy nie zawiera widocznych cząstek.

Przed podaniem roztwór należy doprowadzić do temperatury pokojowej.

#### **Podanie podskórne**

Roztworu przeznaczonego do podania podskórnego nie wolno mieszać z innymi płynami.

Lekarz lub pielęgniarka powinni dokładnie poinstruować pacjentów, którzy sami wykonują wstrzyknięcie podskórne o sposobie podawania leku.

W celu zmniejszenia dolegliwości w miejscu podania należy stopniowo doprowadzić roztwór do temperatury pokojowej przed wykonaniem wstrzyknięcia. Należy unikać wielokrotnego wstrzykiwania leku w to samo miejsce w krótkich odstępach czasu.

Ampułki należy otwierać bezpośrednio przed podaniem leku. Niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć.

#### **Podanie dożylnie**

Jeśli konieczne jest podanie oktreotydu w infuzji dożylnej, zawartość ampułki 0,5 mg trzeba zazwyczaj rozcieńczyć, dodając 60 ml roztworu soli fizjologicznej (oktreotyd może wpływać na homeostazę glukozy, dlatego zaleca się stosowanie roztworu soli fizjologicznej, a nie dekstrozy). Otrzymany roztwór należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Infuzję należy powtarzać tak często, jak to jest konieczne, aż do uzyskania przepisanej długości leczenia. Oktreotyd stosuje się także do infuzji w mniejszych stężeniach.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18161

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011 r.

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