

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Octrin zawiera octan oktreotydu w ilości odpowiadającej 0,2 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

Leczenie objawowe i zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie chirurgiczne lub radioterapię. Oktreotydu można również stosować u pacjentów z akromegalią, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się operacji albo u pacjentów w początkowej fazie radioterapii, do czasu wystąpienia pełnego działania leczniczego.

Łagodzenie objawów związanych z obecnością czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki, takich jak:

- rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka;
- VIP-oma;
- glukagonoma;
- gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona, zazwyczaj w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptorów H_2 ;
- insulinoma, w celu przedoperacyjnej kontroli hipoglikemii oraz w leczeniu podtrzymującym;
- GRF-oma.

Oktreotydu nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje wyleczenia wyżej wymienionych stanów chorobowych.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Aktywne leczenie krwawień z żyłaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby w celu zahamowania krwawienia lub zapobiegania powtórnym krwawieniom. Oktreotydu musi być stosowany w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Droga podania

Podanie podskórne lub dożylnie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Akromegalia

Początkowo 0,05 mg do 0,1 mg podskórnie co 8 do 12 godzin.

Dawkę należy dostosowywać w zależności od wyników comiesięcznej oceny wpływu leczenia na stężenie w osoczu GH i IGF-1 (wartości docelowe: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 w granicach normy), objawów klinicznych i działań niepożądanych.

Optymalna dawka dobową dla większości pacjentów wynosi 0,3 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 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 lub poprawy objawów klinicznych.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo 0,05 mg podskórnie jeden raz lub dwa razy na dobę.

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 0,1-0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych sytuacjach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Dawki podtrzymujące należy ustalać indywidualnie.

Jeśli po tygodniu leczenia rakowiaka maksymalną tolerowaną dawką nie uzyskano korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie należy przerwać.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki

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

Krwawienie z żyłaków przełyku

Podaje się 25 µg/godzinę w ciągłej infuzji dożylniej przez 1-2 doby. U pacjentów z dużym ryzykiem wczesnego nawrotu krwawienia infuzję należy kontynuować maksymalnie przez 5 dni. Produkt Octrin można podawać po zmieszaniu z roztworem soli fizjologicznej.

Instrukcje rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania leku może być wydłużony, dlatego konieczne jest dostosowanie dawki podtrzymującej.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W przypadku podskórnego podawania leku zmniejszona wydolność nerek nie wpływa na całkowitą ekspozycję (AUC), dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmniejszonej tolerancji leku ani konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku leczonych oktreotydem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (oktreotyld) 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 się powiększać i powodować poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), bardzo ważne jest staranne

monitorowanie stanu klinicznego wszystkich pacjentów. Jeśli występują oznaki powiększania się guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

U pacjentów z guzami wytwarzającymi hormon wzrostu, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego lub radioterapii, może być konieczne stosowanie oktreotydu przez całe życie.

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 także punkt 4.6).

U pacjentów długotrwale otrzymujących oktreotydu należy kontrolować czynność tarczycy.

Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym

Rzadko obserwowano przypadki bradykardii. Może być konieczne dostosowanie dawki takich leków, jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego lub leki regulujące równowagę wodno-elektrolitową (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym i zdarzenia powiązane

Częstość powstawania kamieni żółciowych podczas leczenia oktreotydem ocenia się na 15-30%, podczas gdy w populacji ogólnej wynosi ona 5-20%. Z tego powodu zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem leczenia oktreotydem, a następnie co 6-12 miesięcy. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych oktreotydem jest na ogół bezobjawowa. Objawową kamicę żółciową należy leczyć metodą rozpuszczania za pomocą kwasów żółciowych lub, w razie konieczności, operacyjnie.

Zaburzenia płodności w przebiegu akromegalii mogą ustępować podczas leczenia oktreotydem.

Hormonalnie czynne guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic – GEP)

Podczas leczenia czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki, uzyskana za pomocą oktreotydu poprawa kliniczna może nagle zanikać, powodując szybki nawrót ciężkich objawów chorobowych.

Nagłe przerwanie leczenia może spowodować gwałtowny nawrót objawów. W jednym doniesieniu opisano większą intensywność nawrotu.

Metabolizm glukozy

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

U pacjentów z guzami wydzielającymi insulinę oktreotydu może pogłębiać hipoglikemię i wydłużać jej trwanie, gdyż hamowanie wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu jest silniejsze niż hamowanie wydzielania insuliny, które dodatkowo trwa krócej. Leczenie oktreotydem pacjentów z guzami wydzielającymi insulinę należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych. Każda zmiana dawki wymaga ścisłej obserwacji stanu pacjenta. Częstsze podawanie oktreotydu w mniejszych dawkach może zmniejszyć potencjalne wahania stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszać podczas stosowania oktreotydu. U pacjentów bez cukrzycy i pacjentów z cukrzycą typu 2 z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, podawanie oktreotydu może prowadzić do zwiększenia glikemii poposiłkowej.

Długotrwale leczenie oktreotydem może powodować zaburzenia tolerancji glukozy lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy. Obserwowano również hipoglikemię. Należy o tym pamiętać i kontrolować stężenie cukru we krwi co 6 miesięcy lub częściej, jeśli to konieczne. 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.

Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia trwają zazwyczaj nie dłużej niż 15 minut. Dolegliwości miejscowe można zmniejszyć, pozostawiając roztwór przed podaniem do czasu uzyskania temperatury pokojowej lub przez zastosowanie mniejszej objętości bardziej stężonego roztworu.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego można zmniejszyć przez unikanie jedzenia w porze wykonywania wstrzyknięć, tzn. podawanie leku między posiłkami lub przed snem.

Podczas leczenia oktreotydem może zwiększyć się zawartość tłuszczów w kale, co może mieć wpływ na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Wprawdzie dotychczas nie opisano niedoborów żywieniowych na skutek zaburzeń wchłaniania, podczas długotrwałego leczenia oktreotydem zaleca się kontrolowanie wydalania tłuszczów z kałem i w razie konieczności zastosowanie leczenia próbnego wyciągami trzustkowymi (patrz punkt 4.8).

Reakcje miejscowe

W trwającym 52 tygodnie badaniu toksycznego działania u szczurów, zwłaszcza samców, obserwowano występowanie mięsaków w miejscu wstrzyknięcia podskórnego oktreotydu, ale tylko po podaniu największych dawek (około 40-krotnie większych od dawek maksymalnych stosowanych u ludzi). W 52-tygodniowym badaniu toksycznego działania u psów nie obserwowano zmian rozrostowych ani nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia podskórnego. Nie opisano żadnego przypadku rozwoju zmian nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych oktreotydem przez okres do 15 lat. Dane obecnie dostępne wskazują, że wyniki badań na szczurach są swoiste gatunkowo i nie mają znaczenia dla stosowania leku u ludzi.

Odżywianie

U niektórych pacjentów oktreotydem może zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów otrzymujących oktreotydem obserwowano zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. U pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ w wywiadzie zaleca się kontrolowanie jej stężenia podczas leczenia oktreotydem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oktreotydem może zmniejszać wchłanianie cyklosporyny i opóźniać wchłanianie cymetydyny. Teoretycznie można oczekiwać, że oktreotydem będzie wpływał na wchłanianie leków rozpuszczalnych w tłuszczach.

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. karbamazepina, digoksyna, warfaryna i terfenadyna), należy stosować ostrożnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy, poza kilkoma przypadkami przemieszającego opóźnienia fizjologicznego wzrostu (patrz punkt 5.3).

Octrin można przepisywać kobietom w ciąży wyłącznie w przypadkach bezwzględnej konieczności (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Podczas leczenia oktreotydem nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że oktreotyd przenika do mleka zwierząt. Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia oktreotydem należy podejmować z uwzględnieniem korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia oktreotydem dla matki.

Płodność

U szczurów oktreotyd w dawkach do 1000 µg/kg mc./dobę (co odpowiada 7-krotnej wartości ekspozycji u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie osłabia płodności. Zaburzenia płodności w przebiegu akromegalii mogą ustępować podczas leczenia oktreotydem, dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie podczas leczenia produktem Octrin odpowiednich metod zapobiegania ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu oktreotydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi notowanymi podczas podawania oktreotydu 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.

Niżej wymienione działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu. Uszeregowano je zgodnie z częstością (zaczynając od najczęstszych) zdefiniowaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: skórne reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitego T4 i wolnego T4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperglikemia

Często: hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, jadłowstręt

Niezbyt często: odwodnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

Zaburzenia serca

Często: bradykardia

Niezbyt często: tachykardia

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Często: niestrawność, wymioty, luźne stolce, stolce tłuszczowe (patrz punkt 4.4), bolesne kurcze brzucha, uczucie rozdęcia żołądka, odbarwione stolce

Rzadko: ostre zapalenie trzustki, zapalenie trzustki spowodowane kamica

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: kamica żółciowa

Często: zapalenie pęcherzyka żółciowego, błoto żółciowe, hiperbilirubinemia

Częstość nieznana: ostre zapalenie wątroby bez cholestazy, cholestatyczne zapalenie wątroby, żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, łysienie

Częstość nieznana: pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcja w miejscu podania

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

Opis wybranych działań niepożądanych

W wyniku działania hamującego na wydzielanie glukagonu, hormonu wzrostu i insuliny, oktreotydu może zaburzać regulację glikemii. Długotrwałe stosowanie leku może zaburzać stężenie glukozy po posiłku i, w niektórych przypadkach, wywoływać stan przewlekłej hiperglikemii. Odnotowano również występowanie hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Długotrwałe stosowanie oktreotydu prowadziło do powstawania kamieni żółciowych (patrz punkt 4.4).

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.

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.

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

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

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

Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach kolki żółciowej, która wystąpiła po nagłym odstawieniu oktreotydu u pacjentów z akromegalią i osadem w drogach żółciowych lub kamicą żółciową.

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).

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 podskórną (1500 mikrogramów trzy razy na dobę). Notowano następujące działania niepożądane: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby ze stłuszczeniem, 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 podskórną (od 50 do 100 mikrogramów). Jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym była lekka hiperglikemia.

U pacjentów z rakiem otrzymujących podskórną 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: antagonistą hormonu wzrostu; kod ATC: H01CB02
Produkt Octrin zawiera oktreotydyd, syntetyczny oktapeptyd, pochodną naturalnie występującej somatostatyny. Działanie farmakologiczne oktreotydu jest podobne do działania somatostatyny, ale czas działania jest znacząco dłuższy. Oktreotydyd hamuje nieprawidłowo zwiększone wydzielanie peptydów i serotoniny w układzie wewnątrzwydzielniczym żołądkowo-jelitowo-trzustkowym (ang. GEP - gastroenteropancreatic) oraz hormonu wzrostu (GH).

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

U osób zdrowych oktreotydyd hamuje:

- uwalnianie hormonu wzrostu (GH) wywołane podaniem argininy, wysiłkiem fizycznym lub 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 wydzielanie GH w większym stopniu niż 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 90% pacjentów uzyskuje się klinicznie istotne 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 poprawia objawy kliniczne, takie jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierna potliwość, bóle stawów i parestezje. Leczenie oktreotydem może prowadzić do zmniejszenia rozmiarów guza u pacjentów z dużymi gruczolakami przysadki mózgowej.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit lub trzustki oktreotyd może poprawiać obraz kliniczny dzięki różnorodnym oddziaływaniom hormonalnym. Poprawa kliniczna i ustępowanie objawów może występować u pacjentów, u których objawy wywołane obecnością guza utrzymują się mimo zastosowanego leczenia operacyjnego (np. embolizacji tętnicy wątrobowej) lub różnych schematów chemioterapii, np. streptozocyny i 5-fluorouracylu.

Działanie oktreotydu w różnych typach guzów jest następujące:

Rakowiaki

Podawanie oktreotydu może prowadzić do zmniejszenia objawów, zwłaszcza napadowego zaczerwienienia skóry twarzy i biegunki. W niektórych przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydzielania kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu.

VIPoma

Biochemicznie guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków podawanie oktreotydu łagodzi silną, wodnistą (sekrecyjną) biegunkę, typową dla tego schorzenia, dzięki czemu poprawia się jakość życia pacjenta. Towarzyszy temu zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, takich jak hipokaliemia, co pozwala na zaprzestanie uzupełniania płynów i elektrolitów zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wykazuje spowolnienie lub zatrzymanie rozrostu guza, a nawet jego zmniejszenie, zwłaszcza w przypadku przerzutów do wątroby. Poprawa kliniczna może przebiegać 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. Oktreotyd może łagodzić objawy biegunki, 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

Wprowadzenie leczenia inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂ umożliwia zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej spowodowanym przez przewlekłą hipersekcję kwasu solnego pod wpływem stymulacji gastryną, ale zapobieganie to może być niepełne. Istotnym objawem może być również biegunka, której nie łagodzi podawanie wymienionych leków. Oktreotyd w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂ może zmniejszać nadmierne wydzielanie kwasu solnego i łagodzić objawy, w tym również przebieg biegunki. Inne objawy, które mogą być spowodowane wydzielanymi przez guz peptydami, takie jak

nagle zaczerwienienie skóry twarzy, również mogą być złagodzone. U niektórych pacjentów zmniejsza się stężenie gastryny w osoczu.

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 oktreotyd 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.

GRFoma

Te rzadko występujące guzy wytwarzają czynnik uwalniający hormon wzrostu (GRF) – jako jedyną substancję lub w połączeniu z innymi biologicznie aktywnymi peptydami. Oktreotyd łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe powstałej akromegalii.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki

Badania wykazały, że podawanie oktreotydu w okresie przed- i pooperacyjnym zmniejsza zwłaszcza częstość tworzenia przetok. Oktreotyd w mniejszym stopniu wpływa na częstość innych swoistych powikłań pooperacyjnych, takich jak ropień trzustki z możliwością rozwoju posocznicy i ostre zapalenie trzustki. Badaniem objęto pacjentów, którzy mieli być poddani planowym operacjom resekcji trzustki i (lub) zespolenia trzustkowo-jelitowego z powodu nowotworu trzustki, raka okołobrodawkowego lub przewlekłego zapalenia trzustki.

Krwawienie 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 przepływ krwi przez śledzionę w wyniku hamowania hormonów wazoaktywnych (takich, jak VIP, glukagon). Dawki do 50 µg/godzinę przez 5 dni były dobrze tolerowane przez pacjentów z marskością i krwawiącymi żyłakami przełyku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,27 l/kg masy ciała, a całkowity klirens ustrojowy 160 mg/min. Wiązanie z białkami osocza wynosi 65%. Oktreotyd 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.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na całkowitą ekspozycję (AUC) na oktreotyd podany podskórnym. Zdolność eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby, ale nie u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały przemijające opóźnienie wzrastania u potomstwa, wynikające prawdopodobnie ze szczególnego profilu endokrynologicznego badanych gatunków, ale nie dowiedziono działania toksycznego na płody, działania teratogennego ani toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy (E270)
Mannitol (E421)
Fenol
Sodu wodorowęglan (E500)
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 oktreotyd 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, 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

Fiolki z bezbarwnego szkła typu 1, w pudełkach tekturowych.

Wielkość opakowań

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 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.

W celu uniknięcia zakażenia zaleca się, aby nie przekłuwać korka fiolki więcej niż 10 razy.

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 18162

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

20.04.2011

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

07.01.2013