

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2009-06-23

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandostatin, 50 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.)

Sandostatin, 100 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.)

Sandostatin, 200 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY

Substancją czynną jest oktreotyd (*Octreotidum*) w postaci octanu.

1 ml roztworu zawiera 50 µg lub 100 µg lub 200 µg oktreotydu (jako wolny peptyd).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.).

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe i w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne. Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin zaleca się również w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne 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, takimi jak:

- rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka,
- *VIPoma* (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia),
- *glukagonoma*,
- *gastrinoma* (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H_2 ,
- *insulinoma*, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym,
- *GRFoma*.

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

Nie poddające się leczeniu biegunki u pacjentów z AIDS.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żylaków przetyku w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin jest stosowany w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żylaków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Akromegalia

Początkowo podaje się dawkę od 50 µg do 100 µg podskórnie, co 8 lub 12 godzin. Dawkę terapeutyczną należy ustalać w zależności od wyników comiesięcznego oznaczania stężenia GH i IGF-1 (GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 w zakresie stężeń fizjologicznych), objawów klinicznych i tolerancji produktu. Dla większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 300 µg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1500 µg. U pacjentów otrzymujących określoną dawkę produktu leczniczego Sandostatin, badanie stężenia GH należy wykonywać co 6 miesięcy. Jeżeli w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie udaje się osiągnąć istotnego zmniejszenia stężenia GH i poprawy klinicznej, to leczenie produktem Sandostatin należy przerwać.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo podaje się dawkę 50 µg podskórnie raz lub dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guz (w przypadkach rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego) i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 100 µg do 200 µg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może się okazać konieczne stosowanie większych dawek. Dawki stosowane w leczeniu podtrzymującym należy dobierać indywidualnie.

W przypadkach rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia od rozpoczęcia stosowania maksymalnej tolerowanej dawki brak zadowalającego złagodzenia objawów, należy przerwać leczenie.

Nie poddające się leczeniu biegunki u pacjentów z AIDS

Uzyskane dane wskazują, że optymalna dawka początkowa wynosi 100 µg leku podawanego podskórnie trzy razy na dobę. Jeżeli po tygodniu leczenia nie udaje się opanować biegunki, to dawkę należy dobierać indywidualnie, zwiększając ją maksymalnie do dawki 250 µg trzy razy na dobę. Podczas ustalania dawki należy wziąć pod uwagę tolerancję produktu leczniczego i częstotliwość wypróżnień.

Jeżeli po tygodniu leczenia dawką 250 µg trzy razy na dobę nie uzyskuje się poprawy, to leczenie należy przerwać.

Powikłania po operacjach trzustki

100 µg trzy razy na dobę podawane podskórnie przez 7 kolejnych dni, zaczynając od dnia operacji, przynajmniej na 1 godzinę przed zabiegiem.

Krwawienia z żylaków przetyku

25 µg/godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej. Produkt leczniczy Sandostatin należy podawać po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

U pacjentów z krwawieniami z żylaków przetyku w przebiegu marskości wątroby, produkt leczniczy Sandostatin podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce do 50 µg/godzinę przez 5 dni, był dobrze tolerowany.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin u dzieci jest ograniczone.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania leku może być przedłużony. U pacjentów tych konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania leku.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na całkowite oddziaływanie oktreotydu na organizm (AUC) po podaniu podskórnym. Nie ma u tych pacjentów konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na oktreotydu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

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

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

Objawy sercowo-naczyniowe

Obserwowano niezbyt częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich leków, jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej.

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Częstość przypadków tworzenia się kamieni żółciowych w czasie leczenia produktem Sandostatin ocenia się na 15% do 30%. W populacji całkowitej wynosi ona 5% do 20%. Z tego względu zaleca się wykonywanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem Sandostatin, w odstępach około 6 do 12-miesięcznych. U pacjentów leczonych produktem Sandostatin przebieg kamicy żółciowej jest zwykle bezobjawowy. Kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych (z wykorzystaniem kwasów żółciowych) lub chirurgicznie.

Hormonalnie czynne guzy w obrębie żołądka, jelit i trzustki

W czasie leczenia hormonalnie czynnych guzów, zlokalizowanych w obrębie żołądka, jelit i trzustki, obserwuje się sporadycznie przypadki nagłego zaniku skuteczności produktu leczniczego Sandostatin i szybkiego nawrotu ciężkich objawów chorobowych.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy i w niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii.

U pacjentów z *insulinoma*, oktreotyd może nasilić hipoglikemię i przedłużyć czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia oraz po każdej zmianie dawki leku. Znacznym wahaniom stężenia glukozy we krwi można zapobiec, podając lek częściej i w mniejszych dawkach.

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

Zylaki przetyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z zylaków przetyku w przebiegu marskości wątroby lub zmian zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Reakcje miejscowe

W czasie 52-tygodniowego badania toksyczności leku u szczurów, głównie u samców, obserwowano tylko po zastosowaniu największej dawki (około 40-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka) tworzenie się mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. W trwających 52 tygodnie badaniach toksyczności leku, wykonanych na psach, nie było przypadków zmian hiperplastycznych ani nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzykiwania leku. Nie zanotowano przypadków tworzenia się guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych produktem Sandostatin przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne w chwili obecnej dane na ten temat wskazują, że zmiany obserwowane u szczurów są specyficzne gatunkowo i nie można ich odnosić do działania leku u ludzi.

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Nieliczne opublikowane doniesienia wskazują, że analogi somatostatyny mogą spowalniać metabolizm związków, które są metabolizowane przez cytochrom P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP 3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny, należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano dane dotyczące ograniczonej liczby pacjentek w ciąży z akromegalią, narażonych na działanie leku, jednak skutki tego działania w połowie przypadków nie są znane. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 300 mikrogramów produktu leczniczego Sandostatin na dobę, podawanego podskórnie lub 20 do 30 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR na miesiąc. W około dwóch trzecich przypadków o znanym wyniku działania leku, kobiety zdecydowały się na kontynuację leczenia oktreotydem w czasie ciąży. W większości przypadków ze znanym wynikiem działania leku zgłaszano narodziny zdrowych noworodków, donoszono jednak o kilku samoistnych poronieniach w pierwszym trymestrze ciąży oraz o kilku przypadkach poronień wywołanych.

Nie odnotowano anomalii wrodzonych lub wad rozwojowych spowodowanych stosowaniem oktreotydu w przypadkach o znanym wyniku działania leku.

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie szkodliwych bezpośrednich lub pośrednich działań na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy, z wyjątkiem pewnych przejściowych opóźnień w rozwoju fizjologicznym (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Sandostatin powinien być przepisywany kobietom w ciąży wyłącznie w sytuacjach przymusowych (patrz także punkt 4.4).

Laktacja

Nie wiadomo czy oktreotyd jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Badania na zwierzętach wykazały, że oktreotyd przenika do mleka karmiących zwierząt. Podczas leczenia produktem Sandostatin nie należy karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego Sandostatin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które z reguły występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. U pacjentów leczonych długotrwałe produktem Sandostatin obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamcią żółciową.

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

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

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

Tabela 1 **Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często: Często:	Ból głowy Zawroty głowy
Zaburzenia endokrynologiczne Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo często: Często:	Kamica żółciowa Cholemia, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często: Niezbyt często:	Hiperglikemia Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często:	Ból w miejscu podania
Badania diagnostyczne Często:	Zwiększenie aktywności transaminaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często:	Świąd, wysypka, wysienie
Zaburzenia układu oddechowego Często:	Duszność
Zaburzenia serca Często: Niezbyt często:	Bradykardia Tachykardia

Dane po wprowadzeniu leku do obrotu

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

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia immunologiczne Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.
Zaburzenia serca Arytmia
Badania diagnostyczne Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia gamma glutamyltransferazy

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin u dorosłych i dzieci. U dorosłych dawki wahały się od 2 400 do 6 000 mikrogramów/dobę, podawane w infuzji ciągłej (100-250 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (1 500 mikrogramów trzy razy na dobę).

Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były arytmia, zmniejszone ciśnienie krwi, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, tłuszczowe zapalenie wątroby, biegunka, osłabienie, letarg, zmniejszenie masy ciała, hepatomegalia i kwasica mleczanowa.

U dzieci dawki wahały się od 50 do 3 000 mikrogramów/dobę, podawane w infuzji ciągłej (2,1-500 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (50-100 mikrogramów). Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym była łagodna hiperglikemia.

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost. Kod ATC: H01CB02.

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

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

U *zdrowych ochotników* wykazano, że oktreotyd hamuje:

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

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

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

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

Działania produktu leczniczego Sandostatin w różnych typach guzów

Rakowiaki

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

VIPoma

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

Glukagonoma

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

Gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona - ZZE)

Wprawdzie podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H_2 pozwala zapobiegać nawrotom choroby wrzodowej, spowodowanej statym, nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego pod wpływem stymulacji gastryną, jednak całkowicie nie można jej opanować. Stosowanie wspomnianych leków nie łagodzi także przebiegu biegunek, które często występują w ZZE. Podawanie samego oktreotydu lub leczenie skojarzone z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej lub lekami selektywnie blokującymi receptor H_2 , może zmniejszyć nadmierne wydzielanie soku żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę. Złagodzone mogą być również inne objawy, spowodowane prawdopodobnie wydzielanymi przez guz peptydami, np. nagłe zaczerwienienie skóry twarzy. U niektórych pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia gastryny w osoczu.

Insulinoma

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

GRFoma

Są to rzadko występujące guzy, wytwarzające tylko czynnik uwalniający hormon wzrostu (GRF) lub GRF razem z innymi czynnymi peptydami. Oktreotyd powoduje ustępowanie zmian i objawów

typowych dla akromegalii. Wynika to prawdopodobnie z hamowania uwalniania GRF i GH, co w rezultacie może również prowadzić do zmniejszenia objętości powiększonej przysadki mózgowej.

U pacjentów z nie poddającymi się leczeniu biegunkami w przebiegu zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS) produkt leczniczy Sandostatin hamuje biegunkę lub zmniejsza jej nasilenie u około jednej trzeciej pacjentów, u których leczenie z zastosowaniem leków przeciwbakteryjnych i (lub) przeciwbiegunkowych jest nieskuteczne.

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

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby, podawanie produktu leczniczego Sandostatin i jednocześnie zastosowanie specjalnego leczenia (np. skleroterapia żyłaków) pozwala lepiej opanować krwawienia, zapobiega wczesnym nawrotom krwawień, zmniejsza liczbę niezbędnych przetoczeń krwi oraz zwiększa 5-dniowy wskaźnik przeżycia. Pomimo że dokładny mechanizm działania oktreotydu nie jest w pełni wyjaśniony, uważa się, że zmniejsza on trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia (np. VIP, glukagon).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oktreotyd podany podskórnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

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

Wydalanie

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby lub nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite narażenie organizmu na oktreotyd (AUC) po podaniu podskórnym.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W wykonanych na myszach badaniach toksyczności ostrej oktreotydu stwierdzono, że wartość LD₅₀ po podaniu dożylnym wynosi 72 mg/kg mc., a po podaniu podskórnym 470 mg/kg mc. U szczurów po podaniu dożylnym wartość LD₅₀ wynosiła 18 mg/kg mc. Octan oktreotydu był dobrze tolerowany przez psy, którym podawano go w dawce do 1 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W wykonanym na psach 26-tygodniowym badaniu, w którym produkt podawano dożylnie w dawkach do 0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, stwierdzono narastające zmiany w kwasochłonnych komórkach

przysadki zawierających prolaktynę. Dalsze badania wykazały, że zmiany te mieściły się w zakresie zmienności fizjologicznej i nie miały wyraźnego związku z podawaniem somatostatyny. Nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniach hormonów w osoczu. U samic małp *Rhesus*, otrzymujących przez 3 tygodnie oktreotyd w tej samej dawce (0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę), nie wykazano zmian w obrębie przysadki mózgowej i nie stwierdzono zmian w fizjologicznych stężeniach hormonu wzrostu, prolaktyny i glukozy w osoczu.

Podczas gdy u szczurów wielokrotne, podskórne podanie podłoża o kwaśnym odczynie powodowało stan zapalny i zwłóknienie w miejscu podania, brak dowodów, że octan oktreotydu podawany podskórnie świnkom morskim w 0,1% lub 0,9% roztworze chlorku sodu powoduje reakcje nadwrażliwości typu późnego.

Mutagenność

Oktreotyd i (lub) jego metabolity nie miały działania mutagennego w zwalidowanych testach bakteryjnych i badaniach na komórkach ssaków *in vitro*. Tylko po podaniu w wysokich i cytotoksycznych dawkach obserwowano zwiększenie częstości mutacji chromosomowych w teście z zastosowaniem komórek V79 chomika chińskiego. Nie stwierdzono zwiększenia częstości aberracji chromosomowych w komórkach ludzkich limfocytów inkubowanych *in vitro* z octanem oktreotydu. *In vivo* nie wykazano aktywności klastogennej oktreotydu na szpik myszy, którym podawano go dożylnie (test mikrojąderekowy) ani działania genotoksycznego u samców myszy w teście naprawy DNA w plemnikach. Mikrosfery badane w zwalidowanych testach bakteryjnych *in vitro* nie wykazywały działania mutagennego.

Rakotwórczość i toksyczność przewlekła

U szczurów otrzymujących octan oktreotydu w dziennej dawce 1,25 mg/kg masy ciała przez 52, 104 i 113/116 tygodni obserwowano, głównie u wielu samców, włókniakomięsaki w miejscu wstrzyknięć podskórnych. Guzy miejscowe występowały także u szczurów z grup kontrolnych. Rozwój tych guzów był przypisywany zaburzonemu procesowi włóknienia w wyniku stałego działania drażniącego w miejscu podania, zwiększanemu przez kwaśny odczyn podłoża składającego się z kwasu mlekowego i mannitolu. Te niespecyficzne reakcje tkankowe pojawiały się głównie u szczurów. Nie obserwowano zmian nowotworowych ani u myszy otrzymujących podskórne wstrzyknięcia oktreotydu w dawkach do 2 mg/kg mc. na dobę przez 98 tygodni, ani u psów, którym produkt leczniczy podawano tą samą drogą przez 52 tygodnie.

W wykonanym na szczurach 116 tygodniowym badaniu działania rakotwórczego, w którym oktreotyd podawano podskórnie, wykazano również rozwój gruczolakoraków endometrium. Ich liczba osiągnęła istotność statystyczną w najwyższej zastosowanej dawce wynoszącej 1,25 mg/kg mc. na dobę. Było to powiązane ze zwiększeniem liczby przypadków zapalenia endometrium, zmniejszoną liczbą ciałek żółtych w jajnikach, zmniejszeniem liczby gruczolaków gruczołu sutkowego, poszerzeniem gruczolów i rozszerzeniem jamy macicy, co sugeruje stan zaburzeń hormonalnych. Dostępne informacje dowodzą, że obserwowane u szczurów nowotwory związane z zaburzeniami hormonalnymi są specyficzne dla tego gatunku i nie można ich odnosić do stosowania leku u ludzi.

Rozmnazanie

Badania płodności oraz badania przed-, około- i poporodowe, wykonane na samicach szczurów, nie wykazały wpływu na zachowania reprodukcyjne i rozwój potomstwa w dawkach do 1 mg/kg mc. na dobę podawanych podskórnie. Nieznaczne przemijające opóźnienie fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa, było wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ampułki, roztwór 50 µg/ml i 100 µg/ml

Kwas mlekowy, mannitol, sodu wodorowęglan, woda do wstrzykiwań.

Fiolki, roztwór 200 µg/ml

Kwas mlekowy, fenol, mannitol, sodu wodorowęglan, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Octan oktreotydu jest nietrwały w roztworach przeznaczonych do żywienia pozajelitowego.

6.3 Okres ważności

Ampułki

3 lata.

Fiolki

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie zamrażać.

W przypadku codziennego stosowania można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, ale nie dłużej niż przez 2 tygodnie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Sandostatin dostępny jest w tekturowych pudełkach zawierających:

- 5 ampulek po 1 ml wykonanych z bezbarwnego szkła, zawierających roztwór do wstrzykiwań 50 µg/ml,
- 5 ampulek po 1 ml wykonanych z bezbarwnego szkła, zawierających roztwór do wstrzykiwań 100 µg/ml,
- 1 fiolkę 5 ml wykonaną z bezbarwnego szkła, zawierającą roztwór do wstrzykiwań 200 µg/ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Podanie podskórne

Jeśli pacjent, sam będzie wykonywał wstrzyknięcia podskórne, lekarz lub pielęgniarka powinni go dokładnie poinformować o sposobie podawania leku.

W celu zmniejszenia miejscowych dolegliwości, zaleca się, aby lek przed wstrzyknięciem był ogrzany do temperatury pokojowej. Należy unikać wielokrotnego wstrzykiwania leku w to samo miejsce, w krótkich odstępach czasu.

Ampułki należy otwierać bezpośrednio przed użyciem. Nie zużytą pozostałość należy usunąć.

W celu uniknięcia zakażenia zaleca się, aby korek fiolki nie był przekłuwany więcej niż 10 razy.

Infuzja dożylna

Przed podaniem parenteralnym należy obejrzeć, czy produkt leczniczy nie zmienił barwy i nie ma w nim zanieczyszczeń.

Sandostatin (octan oktreotydu) jest przez 24 godziny fizycznie i chemicznie trwały w 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu lub 5% jałowym roztworze glukozy. Ponieważ produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na homeostazę glukozy, zaleca się raczej stosowanie 0,9% roztworu chlorku sodu. Rozcieńczone roztwory są fizycznie i chemicznie trwałe przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczone roztwory powinny być zużyte natychmiast po przygotowaniu. Za przechowywanie nie zużytego natychmiast roztworu odpowiedzialny jest stosujący. Rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C. Przed zastosowaniem roztwór należy pozostawić do ogrzania w do temperaturze pokojowej.

Całkowity czas obejmujący rozcieńczenie w płynie infuzyjnym, przechowywanie w lodówce i czas do końca podania nie może być dłuższy niż 24 godziny.

Jeśli lek Sandostatin jest podawany w infuzji dożylniej, zawartość 0,5 mg ampułki jest zwykle rozpuszczana w 60 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, a otrzymany roztwór należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Czynność tą należy powtarzać tak często jak jest to konieczne do podania przepisanej dawki. Produkt leczniczy Sandostatin można także podawać stosując mniejsze stężenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandostatin 50 µg/ml: Nr R/0427
Sandostatin 100 µg/ml: Nr R/0429
Sandostatin 200 µg/ml: Nr R/0428

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

Sandostatin 50 µg/ml: 28.12.1993/ 11.03.1999/ 30.04.2004/ 29.04.2005
Sandostatin 100 µg/ml: 28.12.1993/ 11.03.1999/ 30.04.2004/ 29.04.2005
Sandostatin 200 µg/ml: 28.12.1993/ 11.03.1999/ 30.04.2004/ 29.04.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 26

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-862 Warszawa
ul. Mińska 13