

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siroctid, 200 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka wielodawkowa

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 200 mikrogramów oktreotydu w postaci oktreotydu octanu. Każda fiolka 5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg oktreotydu w postaci oktreotydu octanu.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml roztworu (to znaczy praktycznie nie zawiera sodu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

a) Łagodzenie objawów związanych z obecnością **guzów układu pokarmowego (guzy GEP)**, takich jak:

- rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka;
- wipoma
- glukagonoma

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

b) Akromegalia:

Opanowanie objawów i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w osoczu u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne:

- w krótkotrwałym leczeniu, przed operacją przysadki mózgowej, lub
- w długotrwałym leczeniu u osób, u których operacja przysadki, radioterapia, leczenie agonistami dopaminy nie spowodowały odpowiedniego opanowania choroby, lub w okresie przejściowym przed osiągnięciem skuteczności radioterapii.
- Siroctid jest wskazany u pacjentów z akromegalią, dla których nie jest właściwe leczenie chirurgiczne.

Krótkookresowe badania wykazały, że u niektórych pacjentów guz zmniejsza się (przed operacją); nie można jednak oczekiwać dalszego kurczenia się guza w wyniku leczenia długotrwałego.

c) Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki.

d) Krwawienie z żyłaków przełyku: leczenie w nagłych przypadkach, celem zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku oraz zapobiegania nawrotom

krwawień u pacjentów z marskością wątroby.

Siroctid powinien być stosowany łącznie ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zaleca się, aby nie przekłuwać korka fiolki wielodawkowej więcej niż 15 razy.

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

Siroctid należy obejrzyć przed użyciem i zastosować roztwór tylko wtedy, gdy jest przezroczysty i bez zanieczyszczeń.

Endokrynnе guzy przewodu pokarmowego (GEP):

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mikrogramów raz lub dwa razy na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można stopniowo zwiększać do 100-200 mikrogramów trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Dawki podtrzymujące należy dobierać indywidualnie. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 600 mikrogramów.

Zaleca się podawanie podskórne, jednak w przypadkach, gdy wymagana jest szybka odpowiedź, np. przełom rakowiaka, początkową dawkę zalecaną produktu Siroctid można podać dożylnie, rozcieńczoną i podaną w bolusie, przy jednoczesnej kontroli rytmu serca za pomocą EKG.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia nie zostanie uzyskana korzystna odpowiedź przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki, lek należy odstawić.

Akromegalia:

Dawki początkowe 50 do 100 mikrogramów trzy razy na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. U większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi zwykle 200 do 300 mikrogramów. Nie należy podawać dawki większej niż 1500 mikrogramów na dobę. Dawkę należy dostosowywać w oparciu o comiesięczne pomiary stężenia hormonów wzrostu (GH lub IGF-1) we krwi, zmiany w obrazie klinicznym oraz ewentualne działania niepożądane.

Jeżeli w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Siroctid nie uzyska się istotnego zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i poprawy klinicznej, lek należy odstawić.

Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki:

Zaleca się podawanie dawki 100 mikrogramów trzy razy na dobę, we wstrzyknięciach podskórnych, przez siedem kolejnych dni, rozpoczynając od dnia operacji na co najmniej jedną godzinę przed laparotomią.

Krwawienie z żyłaków przełyku:

Zalecana dawka to 25 mikrogramów na godzinę w ciągłej infuzji dożylnej przez ponad 48 godzin. Oktreotyd można podawać po rozcieńczeniu roztworem fizjologicznym soli. U pacjentów z krwawieniem z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby, oktreotyd podawano w ciągłej infuzji dożylnej w dawce do 50 mikrogramów na godzinę.

Podawanie w infuzji dożylnej, patrz punkt 6.6.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

Po podawaniu podskórnym niewydolność nerek nie wpływała na całkowite oddziaływanie oktreotydu na organizm (AUC: obszar pod krzywą), nie jest więc konieczne dostosowywanie dawki.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych produktem leczniczym Siroctid nie zaobserwowano objawów gorszej tolerancji ani konieczności stosowania innych dawek.

Stosowanie u dzieci:

Dane na temat stosowania u dzieci są ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oktreotydu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (patrz punkt 6.1 Wykaz substancji pomocniczych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Oktreotydu należy stosować wyłącznie pod specjalistyczną opieką szpitalną z możliwością diagnozowania i oceny odpowiedzi na leczenie.

Ponieważ guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ograniczenie pola widzenia), bardzo istotna jest dokładna obserwacja każdego pacjenta. W przypadku pojawienia się cech rozrostu guza, może być zalecane zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z obniżenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu – 1 (IGF-1) u kobiet z akromegalią mogą przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny, jeśli to konieczne, stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas stosowania oktreotydu (patrz punkt 4.6).

Należy kontrolować czynność tarczycy u pacjentów długotrwale przyjmujących oktreotydu.

Podczas leczenia oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

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 oktreotydem 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 Siroctid, w odstępach około 6 do 12-miesięcznych. U pacjentów leczonych produktem Siroctid przebieg kamicy żółciowej jest zwykle bezobjawowy; kamieć żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Hormonalnie czynne guzy GEP

Podczas leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności oktreotydu z szybkim nawrotem ciężkich objawów choroby.

Metabolizm glukozy

Ze względu na działanie hamujące hormon wzrostu, glukagon i insulinę, oktreotydu może zaburzać

regulację stężenia glukozy. Tolerancja glukozy po posiłku może być zaburzona a w niektórych przypadkach długotrwałe stosowanie leku może wywołać stan przewlekłej hiperglikemii.

U pacjentów z gruczolakiem wyspówkomórkowym, oktreotyd może pogłębiać i wydłużać czas trwania hipoglikemii, z powodu względnie silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, oraz z powodu krótszego trwania działania hamującego na insulinę. Pacjentów z gruczolakiem wyspówkomórkowym należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania terapii oktreotydem oraz zmieniania dawkowania. Znacznym wahaniom stężenia glukozy we krwi można zapobiec, podając lek częściej i w mniejszych dawkach.

Oktreotyd może zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę u pacjentów leczonych na cukrzycę typu I. U pacjentów bez cukrzycy oraz w przypadku cukrzycy typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, podawanie oktreotydu może powodować wzrost stężenia glukozy we krwi po posiłku. Z tego powodu należy uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi.

Żyłaki przełyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku 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 52-tygodniowym badaniu dotyczącym toksycznego działania u szczurów, obserwowano występowanie mięsaków w miejscu wstrzyknięcia tylko przy zastosowaniu najwyższej dawki (około 40 razy większa od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi). W 52-tygodniowym badaniu dotyczącym toksycznego działania u psów nie obserwowano żadnych zmian rozrostowych i nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia. Nie obserwowano przypadków formowania guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych oktreotydem przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne aktualnie informacje wskazują, iż obserwacje u szczurów są specyficzne dla gatunku i nie mają znaczenia dla stosowania leku u ludzi.

Żywnienie

U niektórych pacjentów oktreotyd może zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów. Obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga u niektórych pacjentów leczonych oktreotydem. U pacjentów, u których w przeszłości występował niedobór witaminy B₁₂, zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ podczas leczenia oktreotydem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stwierdzono, iż oktreotyd zmniejsza wchłanianie cyklosporyn w jelitach oraz opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podawanie oktreotydu i bromokryptyny powoduje zwiększenie dostępności biologicznej bromokryptyny.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania leku u

kobiet w ciąży. Po dopuszczeniu produktu do obrotu, dane o ograniczonej ilości ekspozycji ciężarnych na działanie leku dotyczyły kobiet z akromegalią, jednak w połowie przypadków wynik ciąży jest nieznanym. Większość kobiet była narażona na działanie oktreotydu w pierwszym trymestrze ciąży w zakresie dawek od 100 do 300 mikrogramów oktreotydu we wstrzyknięciach podskórnych na dobę lub 20-30 mg oktreotydu w postaci o przedłużonym uwalnianiu na miesiąc. W około 2/3 przypadków ze znanym wynikiem, kobiety kontynuowały stosowanie oktreotydu w czasie ciąży. Nie obserwowano wad ani deformacji wrodzonych z powodu stosowania oktreotydu w przypadkach ze znanym wynikiem.

Badania na zwierzętach wykazały przejściowe opóźnienie wzrostu u potomstwa, prawdopodobnie wynikające z profilu hormonalnych badanego gatunku, ale nie udowodniono toksyczności dla płodu, teratogenności ani innego wpływu na reprodukcję.

Oktreotyd można przepisać kobiecie ciężarnej tylko w szczególnych okolicznościach (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 oktreotydu nie należy karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Siroctid na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas terapii oktreotydem dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 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, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Inne często zgłaszane działania niepożądane to zawroty głowy, miejscowy ból, osady w drogach żółciowych, zaburzenia czynności trzustki (np. obniżenie aktywności hormonu tyreotropowego [TSH], obniżenie aktywności całkowitego T4 i wolnego T4), luźne stolce, zaburzona tolerancja glukozy, wymioty, astenia i hipoglikemia.

Rzadko działania niepożądane ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit, z nasilającym się rozdęciem brzucha, ostrym bólem w nadbrzuszu, tkliwością i obroną mięśniową powłok jamy brzusznej.

Ból lub uczucie klucia, mrowienia lub pieczenia w miejscu podania, z zaczerwienieniem i obrzękiem, rzadko utrzymuje się dłużej niż 15 minut. Uczucie miejscowego dyskomfortu można zmniejszyć przez podawanie roztworu doprowadzonego przed wstrzyknięciem do temperatury pokojowej, lub przez wstrzykiwanie mniejszej objętości roztworu bardziej stężonego.

Pomimo, że zmierzone wydalenie tłuszczu w kale może się zwiększyć, brak jest danych potwierdzających, iż długotrwałe stosowanie oktreotydu prowadzi do niedoboru pokarmowego spowodowanego złym wchłanianiem.

Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit można zmniejszyć przez unikanie przyjmowania pokarmów w czasie zbliżonym do pory stosowania oktreotydu, dokonując wstrzyknięć między posiłkami lub przed udaniem się na spoczynek.

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w ciągu pierwszych godzin lub dni stosowania leku, ustępującego po przerwaniu terapii. Ponadto, u pacjentów długotrwałe przyjmujących oktreotyd obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

U pacjentów zarówno z akromegalią jak i rakowiakiem obserwowano zmiany w obrazie EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolaryzacja, niski woltaż, przejście załamka

R/S, wczesna progresja załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST. Nie ustalono związku między wymienionymi zdarzeniami i stosowaniem octanu oktreotydu, ponieważ u wielu pacjentów występują współistniejące choroby serca. (patrz punkt 4.4).

Poniższe działania niepożądane zebrano podczas badań klinicznych dotyczących stosowania oktreotydu.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami. W każdej grupie częstości, działania niepożądane wymieniono według malejącego znaczenia.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: niestrawność, wymioty, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: kamica żółciowa

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperglikemia

Często: hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, anoreksja

Niezbyt często: odwodnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

Często: wzrost aktywności transaminaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, łysienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszności

Zaburzenia serca

Często: bradykardia

Niezbyt często: tachykardia

Dane po dopuszczeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszane działania niepożądane, przedstawione w Tabeli 2, zgłaszano dobrowolnie i nie zawsze możliwe jest określenie częstości lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku.

Tabela 2 Działania niepożądane zebrane ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia układu immunologicznego

Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pokrzywka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia serca

Arytmia

Badania

Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność transferazy gamma-glutamylowej.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono ograniczoną ilość przypadków nieumyślnego przedawkowania oktreotydu u dorosłych i dzieci. U dorosłych dawki wynosiły 2400-6000 mikrogramów/dobę podawanych w ciągłym wlewie (100-250 mikrogramów/godzinę), lub podskórnie (1500 mikrogramów). Obserwowane wówczas działania niepożądane to arytmia, hipotensja, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby ze stłuszczeniem, biegunka, osłabienie, letarg, utrata masy ciała, hepatomegalia i kwasica mleczanowa.

U dzieci dawki wynosiły 50-3000 mikrogramów/dobę podawanych w ciągłym wlewie (2,1-500 mikrogramów/godzinę), lub podskórnie (50-100 mikrogramów). Jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym była łagodna hiperglikemia.

Nie zgłaszano nieoczekiwanych działań niepożądanych u pacjentów z nowotworem otrzymujących oktreotydu w dawkach 3000-30 000 mikrogramów/dobę podskórnie, w dawkach podzielonych.

Leczenie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost.

Kod ATC: H01CB02

Oktreotydu jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny

uwalnianych przez żołądkowo-jelitowo-trzustkowy układ wewnątrzwydzielniczy (GEP), żołądek, jelita i trzustkę (na przykład gastryny, insuliny i glukagonu).

Oktreotyd powoduje łagodzenie objawów wywołanych czynnymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowego układu wewnątrzwydzielniczego u pacjentów, u których nie uzyskano złagodzenia objawów innymi sposobami leczenia, takimi jak zabieg chirurgiczny, embolizacja tętnic wątrobowych lub chemioterapia.

Dotychczas nie udokumentowano wyraźnie wpływu oktreotydu na wielkość guza, szybkość rozrostu ani powstawanie przerzutów. U zdrowych ochotników wykazano zahamowanie uwalniania GH, stymulowanego przez argininę, ćwiczenia oraz hipoglikemię indukowaną insuliną, oraz uwalniania hormonu tyreotropowego (TSH), stymulowanego przez tyreoliberynę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje preferencyjnie hormon wzrostu (GH) i glukagon przed insuliną.

Po przerwaniu leczenia nie występuje efekt odbicia połączony z nadmiernym wydzielaniem hormonów.

U pacjentów z rakowiakami oktreotyd może powodować łagodzenie objawów, szczególnie zaczerwienienia twarzy i biegunki. W wielu przypadkach jednocześnie występuje spadek stężenia serotoniny w osoczu oraz zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z moczem.

U pacjentów z wipomą, charakterystyczną cechą biochemiczną jest nadmierne wytwarzanie wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrych sekrecyjnych biegunek typowych dla tej choroby, co daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, takich jak hipokaliemia.

Następuje zmniejszenie zapotrzebowania na podawanie płynów i elektrolitów. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza a nawet zmniejszenie rozmiarów guza, szczególnie w przypadku przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy obniżenie stężenia VIP w osoczu, które może osiągnąć wartości prawidłowe.

W glukagonomach, podawanie oktreotydu powoduje w większości przypadków znaczną poprawę nekrolitycznego rumienia wędrującego charakterystycznego dla tej choroby. Często występujący wpływ oktreotydu na łagodną cukrzycę jest niewielki i zwykle nie powoduje zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę i doustne środki hipoglikemiczne. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunek, co sprzyja zwiększeniu masy ciała u dotkniętych pacjentów. Pomimo że podawanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego obniżenia stężenia glukagonu w osoczu, efekt ten nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

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

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

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby, podawanie oktreotydu w połączeniu z innym specjalnym leczeniem, takim jak skleroterapia, pozwala lepiej opanować krwawienia i zapobiega wczesnym nawrotom krwawień. Liczba niezbędnych przetoczeń krwi jest zmniejszona, zaś 5-dniowy wskaźnik przeżycia zwiększony. Mimo że dokładny mechanizm działania nie jest w pełni wyjaśniony, uważa się, że oktreotyd zmniejsza trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia, takich jak VIP i glukagon.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym oktreotydu wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,27 l/kg, a całkowity klirens 160 ml/min. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 65%. Stopień wiązania oktreotydu z krwinkami jest zaniedbywalny.

Wydalanie

Po podaniu podskórnym okres półtrwania wynosi 100 minut.

Po podaniu dożylnym wydalenie ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 10 i 90 minut. Większość podanej dawki jest wydalana z kałem a około 32% jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem.

Po podaniu podskórnym zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite oddziaływanie oktreotydu na organizm (AUC).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej oktreotydu przeprowadzone na świnkach morskich wykazały, że LD50 wynosi 72 mg/kg po podaniu dożylnym i 470 mg/kg po podaniu podskórnym. U myszy, LD50 wynosiło 18 mg/kg (podanie dożylne). Octan oktreotydu był dobrze tolerowany przez psy, które otrzymywały do 1 mg/kg jako szybkie wstrzyknięcie dożylne.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

26-tygodniowe badanie toksyczności u psów, przy podawanych dożylnie dawkach do 0,5 mg/kg dwa razy na dobę, wykazało 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 oktreotydu. Nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniu hormonów w osoczu. U samic małp Rhesus otrzymujących 0,5 mg/kg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, nie stwierdzono zmian w przysadce ani zmian stężenia GH, prolaktyny i glukozy w osoczu.

Tolerancja miejscowa

Kwasowe podłoże powodowało stan zapalny i rozrost włóknistej tkanki łącznej u myszy po wielokrotnym wstrzyknięciu, ale nie udowodniono, że octan oktreotydu powoduje reakcje nadwrażliwości u świnek morskich po podaniu śródskórnym.

W badaniu toksykologicznym głównie u samców szczurów, obserwowano powstawanie mięsaków w miejscu wstrzyknięcia podskórnego po 52 tygodniach, ale tylko po zastosowaniu najwyższej dawki (około czterdziestokrotność maksymalnej dawki stosowanej u ludzi). W 52-tygodniowym badaniu toksyczności u psów, nie obserwowano żadnych zmian rozrostowych ani nowotworowych w miejscu wstrzyknięcia podskórnego. Nie zgłoszono przypadków tworzenia guza w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych oktreotydem przez okres do 15 lat. Wszelkie dostępne do tej pory informacje wskazują na to, że wyniki uzyskane u szczurów są specyficzne dla tego gatunku i nie odnoszą się do stosowania leku u ludzi.

Mutagenność

Oktreotydu i (lub) jego metabolity nie wykazywały działania mutagennego w standardowych badaniach *in vitro*.

Zaobserwowano wzrost częstości mutacji chromosomowych w komórkach V79 chomika chińskiego, *in vitro*, jednak tylko w przypadku wysokich i cytotoksycznych stężeń. W przypadku limfocytów ludzkich inkubowanych z octanem oktreotydu *in vitro* nie następowało zwiększenie zmian chromosomalnych. Nie zaobserwowano aktywności blastogenicznej *in vivo* (test mikrojądrowy na świnkach morskich).

Rakotwórczość

W badaniach na myszach, którym podawano podskórnym oktreotydu w dawkach dobowych do 1,25 mg/

kg masy ciała, u niektórych osobników, zwłaszcza samców, obserwowano po 52, 104 i 113/116 tygodniach występowanie włókniakomięsaków. Występowały również miejscowe guzy w grupie kontrolnej myszy, jednak były one związane z nieorganizowanym rozrostem włóknistej tkanki łącznej spowodowanym drażniącym działaniem kwaśnego podłoża. U świnek morskich, którym codziennie wstrzykiwano podskórnie oktreotydy w dawkach do 2 mg/kg przez 98 tygodni, nie obserwowano zmian nowotworowych.

W badaniu rakotwórczości u myszy stwierdzono także raka endometrium, co było statystycznie istotne dla najwyższej dawki podskórnej wynoszącej 1,25 mg/kg/dobę. Ta obserwacja połączona była z większą częstością występowania zapalenia śluzówki macicy, zmniejszoną liczbą ciałek żółtych, zmniejszeniem gruczołaków sutka i obecnością rozszerzenia światła i gruczołowej macicy, co wskazuje na zaburzenia równowagi hormonalnej. Dostępne dane wskazują na to, że obserwowane guzy hormonozależne u myszy są specyficzne dla gatunku i z tego względu nie odnoszą się do ludzi.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Badanie płodności, jak również badania skutków prenatalnych, perinatalnych i postnatalnych u szczurów nie wykazały działań niepożądanych na zdolność do rozmnażania ani rozwój płodu, przy dawkach do 1 mg/kg/dobę podawanych podskórnie. Obserwowano pewne spowolnienie wzrostu u potomstwa, co było przejściowe i mogło być spowodowane hamowaniem GH z powodu nadmiernej aktywności farmakodynamicznej.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach wykazały przejściowe opóźnienie wzrostu u potomstwa, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakodynamicznym oktreotydu, nie udowodniono jednak toksyczności dla płodu, teratogenności ani innego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas (S)-mlekowy

Fenol (substancja konserwująca)

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu podczas przechowywania w szklanych butelkach:

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Produkt może być przechowywany w temperaturze poniżej 30°C przez okres do 2 miesięcy, po czym niezaużyty roztwór należy usunąć.

Do codziennego stosowania: po pierwszym otwarciu produkt może być przechowywany przez 15 dni w temperaturze poniżej 25°C, oraz, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zaleca się, aby nie przekłuwać korka fiolki więcej niż 15 razy.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 5 ml ze szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytym teflonem, z aluminiowym zamknięciem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

1 fiolka po 5 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

Fiolki z roztworem do wstrzykiwań należy otwierać tylko bezpośrednio przed użyciem, a niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zaleca się, aby nie przekłuwać korka fiolki wielodawkowej (200 mikrogramów/ml) więcej niż 15 razy.

Podanie podskórne:

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

Infuzja dożylna:

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

Siroctid należy rozcieńczyć 0,9% (w/v) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w proporcji nie przekraczającej 1:100.

Krwawienia z żyłaków przelyku: Jeśli produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylnej, zawartość fiolki (500 mikrogramów oktreotydu) należy rozcieńczyć 60 ml roztworu chlorku sodu i podać roztwór za pomocą pompy infuzyjnej. Czynność tę należy powtarzać tak często, jak to konieczne do podania przepisanej dawki. We wlewie oktreotydu można podawać stosując mniejsze stężenia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chemi S.p.A.
Via dei Lavoratori,

54-20092 Cinisello Balsamo,
Włochy
Tel. + 39 02 612 84 31
Fax. + 39 02 61 28 960
e-mail: chemi@chemi.com

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

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

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