

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SANDOSTATIN 50 mikrogramów/1 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

SANDOSTATIN 100 mikrogramów/1 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka po 1 ml zawiera 50 mikrogramów oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu)

1 ampułka po 1 ml zawiera 100 mikrogramów oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt 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 / do infuzji

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (ang. GH - *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. IGF-1 - *insulin-like growth factor 1*) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające. Produkt leczniczy Sandostatin jest również wskazany w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.

Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki (ang. GEP - *gastro-entero-pancreatic*), takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

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

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin jest stosowany w połączeniu ze specyficznym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Początkowo podaje się dawkę od 0,05 do 0,1 mg we wstrzyknięciu podskórnym (*s.c.*), co 8 lub co 12 godzin. Dawkowanie należy ustalać w zależności od wyników comiesięcznego oznaczania stężenia GH i IGF-1 (docelowe wartości: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 w zakresie stężeń fizjologicznych), objawów klinicznych i tolerancji produktu. Dla większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 0,3 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 mg. U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin badanie stężenia GH i IGF-1 należy wykonywać co 6 miesięcy.

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

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo podaje się dawkę 0,05 mg podskórną raz lub dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guz (w przypadku rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego) i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach konieczne może okazać się stosowanie większych dawek. Dawki stosowane w leczeniu podtrzymującym należy ustalać indywidualnie.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia od rozpoczęcia podawania maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Sandostatin nie uzyska się korzystnej odpowiedzi, należy przerwać leczenie.

Powikłania po operacjach trzustki

Dawka 0,1 mg trzy razy na dobę podawana we wstrzyknięciu *s.c.* przez 7 kolejnych dni, rozpoczynając w dniu operacji przynajmniej na 1 godzinę przed laparotomią.

Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przełykowych

25 mikrogramów na godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (*i.v.*). Produkt leczniczy Sandostatin można rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej.

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby produkt leczniczy Sandostatin podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawkach do 50 mikrogramów na godzinę przez 5 dni był dobrze tolerowany.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Na ogół skuteczne dawkowanie to 100 mikrogramów trzy razy na dobę we wstrzyknięciu *s.c.* Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi w wydzielaniu TSH i hormonów tarczycy. Ocena skuteczności terapii wymaga, by leczenie było prowadzone przez co najmniej 5 dni.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin u dzieci jest ograniczone.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany

we wstrzyknięciu podskórnym, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby stan 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 stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Zgłaszano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

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

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki (GEP)

W czasie leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności produktu leczniczego Sandostatin w kontrolowaniu objawów i szybkiego nawrotu ciężkich objawów choroby. Po przerwaniu leczenia może nastąpić nasilenie lub nawrót objawów.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy.

W niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów z *insulinoma* oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać 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 monitorować, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia produktem leczniczym Sandostatin oraz po każdej zmianie dawki. Znaczne wahania stężenia glukozy we krwi można potencjalnie zmniejszyć, podając produkt częściej i w mniejszych dawkach.

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

Żylaki przetyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z żyłaków przetyku 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 u szczurów, głównie samców, obserwowano tylko po zastosowaniu największej dawki (około 8-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka, na podstawie powierzchni ciała) tworzenie się mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. W trwającym 52 tygodnie badaniu toksyczności wykonanym na psach, nie było przypadków zmian hiperplastycznych ani nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzykiwania produktu leczniczego. Nie zanotowano przypadków tworzenia się guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych produktem leczniczym 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 produktu leczniczego u ludzi (patrz punkt 5.3).

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 leczniczym Sandostatin u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że produkt leczniczy Sandostatin zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotydu może mieć takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży, w których u około jednej trzeciej przypadków przebieg ciąży nie jest znany. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie produktu leczniczego było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotydu w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego Sandostatin, podawanego podskórnie lub 10 do 40 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewano, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

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

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Sandostatin podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotydu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. Podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotydu ma wpływ na płodność ludzi. U męskiego potomstwa samiec leczonych w okresie ciąży i laktacji stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotydu nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandostatin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Osłabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Małopłytkowość
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 zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.
Zaburzenia serca Arytmia.
Badania diagnostyczne Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej 40 do 60 lat) zapadalność wynosi około 5 do 20%. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

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

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwałe produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnym obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

Zaburzenia serca

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z zespołem rakowiaka obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście amplitudy załamek R i S, wczesną progresję załamek R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie ustalono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano 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 podskórnym (1 500 mikrogramów trzy razy na dobę). Zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi była arytmia, zmniejszone ciśnienie krwi, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, stłuszczenie 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 podskórnym (50-100 mikrogramów). Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym była łagodna hiperglikemia.

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

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-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 insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje "efektu z odbicia" wynikającego z hipersekcji 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 produkt leczniczy Sandostatin znacząco zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierne pocenie się, bóle stawów, parestezje. U pacjentów z dużymi gruczolakami przysadki leczenie produktem leczniczym Sandostatin może prowadzić do zmniejszenia masy guza.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, 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. streptozocyną 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-hydroksoindoloocetowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - *vasoactive intestinal peptide*). W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego Sandostatin łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej 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. Produkt leczniczy Sandostatin 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. Produkt leczniczy Sandostatin łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała. Podanie produktu leczniczego Sandostatin często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

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

Powikłania po operacjach trzustki

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

Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przełykowych

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

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wpływ leczenia produktem leczniczym Sandostatin był poddany prospektywnej obserwacji u 21 pacjentów, a następnie analizowany zbiorczo razem z 37 opublikowanymi przypadkami leczenia. Wśród 42 pacjentów, których dane biochemiczne były możliwe do oceny, u 81% pacjentów (n=34) uzyskano zadowalające wyniki leczenia (co najmniej 50% zmniejszenie wydzielania TSH i znaczne zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy), natomiast u 67% (n=28) stwierdzono normalizację wydzielania TSH i hormonów

tarczycy. U tych pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia (do 61 miesięcy, średnio 15,7 miesięcy).

W odniesieniu do objawów klinicznych wyraźną poprawę zgłaszano u 19 z 32 pacjentów z kliniczną nadczynnością tarczycy. W 11 przypadkach (41%) obserwowano zmniejszenie objętości guza o ponad 20%, przy czym w 4 przypadkach (15%) guz zmniejszył swoją objętość o ponad 50%. Zmniejszenie objętości guza występowało najwcześniej po 14 dniach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Sandostatin podany podskórnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

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

Eliminacja

Po podskórnym podaniu leku okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 100 minut. 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 wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite narażenie organizmu na oktreotydu (AUC) podany we wstrzyknięciu podskórnym.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję po podaniu zwierzętom rodzicielskim dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg/dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotydu podawano przez całą ciążę i laktację. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

Działanie rakotwórcze/toksyczność przewlekła

U szczurów otrzymujących octan oktreotydu w dawkach do 1,25 mg/kg mc./dobę obserwowano występowanie włókniakomięsaków, głównie u dużej liczby samców, w miejscu podskórnego wstrzyknięcia

leku po 52, 104 i 113/116 tygodniach. Miejscowe występowanie guzów odnotowano również u szczurów z grupy kontrolnej, jednak ich powstawanie przypisywano zaburzeniom rozrostu włóknistej tkanki łącznej pod wpływem przewlekłego podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia, a dodatkowo wzmożonego przez kwaśny nośnik składający się z kwasu mlekowego/mannitolu. Ta nieswoista reakcja tkankowa wydawała się właściwa dla szczurów. Zmian nowotworowych nie obserwowano ani u myszy otrzymujących codzienne podskórne wstrzyknięcia oktreotydu w dawkach do 2 mg/kg mc. przez 98 tygodni, ani u psów leczonych codziennymi podskórnymi dawkami produktu leczniczego przez 52 tygodnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy
Mannitol (E 421)
Sodu wodorowęglan
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Octan oktreotydu jest nietrwały w roztworach przeznaczonych do żywienia pozajelitowego.

6.3 Okres ważności

3 lata
Produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Ampułki można przechowywać w temperaturze poniżej 30°C nie dłużej niż przez 2 tygodnie.
Warunki przechowywania po otwarciu i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne ampułki z linią odcięcia, ze szkła typu I, zawierające przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Opakowanie zawiera 5 ampulek po 1 ml na tekturowej tacce, umieszczonej w opakowaniu zewnętrznym.

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.

Instrukcja przygotowania do stosowania

Ampułki (50 i 100 mikrogramów/1 ml) są przeznaczone tylko do jedнокrotnego użycia. Ampułki należy otwierać bezpośrednio przed użyciem. Niezużyty pozostałość należy usunąć.

Podanie podskórne

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

W celu zmniejszenia miejscowych dolegliwości, zaleca się, aby lek przed wstrzyknięciem osiągnął temperaturę pokojową. Należy unikać wielokrotnego wstrzykiwania leku w to samo miejsce, w krótkich odstępach czasu.

Infuzja dożylna

Przed podaniem parenteralnym należy obejrzeć, czy produkt leczniczy nie zmienił barwy i nie ma w nim zanieczyszczeń. Przed podaniem infuzji dożylny produkt należy rozcieńczyć. Sandostatin (oktreotydu octan) jest przez 24 godziny fizycznie i chemicznie trwały w 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu lub 5% jałowym, wodnym 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. Jeśli roztwór nie został zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest stosujący.

Zawartość jednej ampułki 50 mikrogramów 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 osiągnięcia przepisanego czasu leczenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandostatin 0,05 mg/1 ml: pozwolenie nr R/0427

Sandostatin 0,1 mg/1 ml: pozwolenie nr R/0429

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.