

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Okrodin 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Okrodin 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Okrodin 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje octreotidum 10 mg (jako octreotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje octreotidum 20 mg (jako octreotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje octreotidum 30 mg (jako octreotidi acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.
Prášek: bílý až téměř bílý prášek bez cizích příměsí.
Rozpouštědlo: čirý bezbarvý roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů s akromegalií, u kterých není chirurgická léčba vhodná nebo je neúčinná, nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie (viz bod 4.2).

Léčba pacientů se symptomy souvisejícími s funkčními gastroenteropankreatickými endokrinními tumory, např. karcinoidy s vlastnostmi karcinoidového syndromu (viz bod 5.1).

Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními tumory vycházejícími ze středního úseku embryonálního střeva (midgut karcinoidy) nebo s neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním úseku.

Léčba adenomů hypofýzy se sekrecí TSH:

- u nichž po chirurgickém zákroku a/nebo radioterapii nebyla normalizována sekrece;
- u pacientů, u kterých není vhodný chirurgický zákrok;
- u pacientů po ozáření, do nástupu účinku radioterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akromegalie

Doporučuje se zahájit léčbu aplikací 20 mg přípravku Okrodin ve 4týdenních intervalech po dobu 3 měsíců. Pacienti léčení oktreatidem podávaným s.c. mohou zahájit léčbu přípravkem Okrodin následující den po posledním s.c. podání oktreatidu. Následující dávkování je třeba upravit podle hladiny růstového hormonu (growth hormon, GH) v séru, podle koncentrace inzulínu podobného růstového faktoru 1/somatomedinu C (insulin-like growth factor 1, IGF-1) a klinických symptomů.

Pacientům, u kterých v průběhu 3 měsíců nedojde k normalizaci klinických symptomů a biochemických parametrů (koncentrace GH je stále vyšší než 2,5 mikrogramu/l), je možné dávku zvýšit na 30 mg každé 4 týdny. Pokud nejsou po 3 měsících GH, IGF-1 a/nebo symptomy při dávce 30 mg adekvátně kontrolovány, je možné dávku zvýšit na 40 mg podávaných každé 4 týdny.

Pacientům, u kterých je koncentrace GH trvale nižší než 1 mikrogram /l, u kterých se koncentrace IGF-1 v séru normalizovala a u kterých vymizela většina reverzibilních známek a příznaků akromegalie po 3 měsících léčby 20 mg, je možné aplikovat dávku 10 mg přípravku Okrodin každé 4 týdny. Zejména u těchto pacientů je však velmi důležité při takto nízké dávce přípravku Okrodin pečlivě sledovat hladiny GH a IGF-1 v séru, stejně jako klinické známky a příznaky.

U pacientů, kteří dostávají konstantní dávku přípravku Okrodin, je nutno stanovovat GH a IGF1 každých 6 měsíců.

Gastroenteropankreatické endokrinní tumory

Léčba pacientů se symptomy spojenými s funkčními gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory

Doporučuje se zahájit léčbu aplikací 20 mg přípravku Okrodin v 4týdenních intervalech. Po první injekci přípravku Okrodin má léčba subkutánně podávaným oktreotidem pokračovat dříve podávanou účinnou dávkou ještě další 2 týdny.

U pacientů, u kterých jsou po 3měsíční léčbě symptomy i biologické markery dobře zvládnuty, je možné dávku snížit na 10 mg přípravku Okrodin každé 4 týdny.

U pacientů, u kterých jsou po 3měsíční léčbě symptomy zvládnuty jen částečně, je možné dávku zvýšit na 30 mg přípravku Okrodin každé 4 týdny.

Ve dnech, kdy při léčbě přípravkem Okrodin dojde ke zhoršení symptomů vyvolaných gastroenteropankreatickými tumory, se doporučuje přidat oktreotid podaný s.c. v dávce, která byla účinná před zahájením terapie přípravkem Okrodin. Tato situace může nastat především během prvních dvou měsíců léčby, než je dosaženo terapeutické koncentrace oktreotidu.

Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo s neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu

Doporučená dávka přípravku Okrodin je 30 mg podávaných každé 4 týdny (viz bod 5.1). Léčba přípravkem Okrodin za účelem kontroly nádoru při absenci progresu nádoru má pokračovat.

Léčba adenomu se sekrecí TSH

Léčba přípravkem Okrodin má být zahájena dávkou 20 mg ve 4týdenních intervalech po dobu 3 měsíců před zvážením úpravy dávky. Dávka se následně upraví na základě odpovědi TSH a hormonů štítné žlázy.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje celkovou expozici (AUC) oktreotidu podávaného s.c., a proto není nutná úprava jeho dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve studiích s s.c. a i.v. aplikovaným oktreotidem bylo zjištěno, že u pacientů s jaterní cirhózou, nikoli však u pacientů s jaterní steatózou, byla snížena jeho eliminace. V určitých případech může být u pacientů s poruchou funkce jater nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

V klinických studiích s oktreotidem podávaným s.c. nebyla u pacientů od 65 let a starších nutná úprava dávkování. Proto u této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Okrodin.

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním přípravku Okrodin u dětí jsou omezené.

Způsob podání

Přípravek Okrodin se může podávat pouze hlubokou intramuskulární injekcí. Opakovaná podání i.m. injekcí se mají provádět střídavě do pravého a levého gluteálního svalu (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná upozornění

Protože nádory hypofýzy se sekrecí růstového hormonu se mohou zvětšovat a působit vážné komplikace (např. omezení zorného pole), je důležité, aby všichni pacienti byli pečlivě sledováni. Jestliže se objeví známky zvětšování nádoru, je třeba uvažovat o jiném postupu.

Terapeutický přínos spočívající ve snížení hladin GH a normalizaci koncentrace IGF-1 by u žen s akromegalií mohl obnovit možnost otěhotnění. Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby v případě, že by mohly otěhotnět, používaly během léčby oktreotidem adekvátní antikoncepci (viz také bod 4.6).

U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni oktreotidem, má být sledována funkce štítné žlázy.

Během léčby oktreotidem se má sledovat funkce jater.

Příhody spojené s kardiovaskulárním systémem

Byly hlášeny časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků, jako jsou např. betablokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.5).

Žlučnickové a související příhody

Při léčbě oktreotidem se může vyskytnout jako velmi častý nežádoucí účinek cholelitiáza, která se může projevovat i spolu s cholecystitidou a dilatací žlučových cest (viz bod 4.8). Dále byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy cholangitidy jako komplikace cholelitiázy. Před zahájením léčby injekčním oktreotidem s prodlouženým uvolňováním a dále pak v 6měsíčních intervalech během léčby se doporučuje ultrazvukové vyšetření žlučníku.

Metabolismus glukózy

Vzhledem ke svému inhibičnímu působení na růstový hormon, glukagon a inzulín může přípravek Okrodin ovlivňovat regulaci glykemie. Může být narušena postprandiální glukózová tolerance. Jak bylo hlášeno u pacientů léčených subkutánně aplikovaným oktreotidem, v některých případech může být jako důsledek chronického podávání navozen stav trvalé hyperglykemie. Byly též hlášeny případy hypoglykemie.

U pacientů se současným diabetes mellitus typu I může přípravek Okrodin ovlivnit regulaci hladiny glukózy a požadavky na inzulín mohou být sníženy. U nediabetických pacientů nebo diabetiků typu II s částečně intaktními rezervami inzulínu může mít subkutánní aplikace oktreotidu za následek zvýšení postprandiální glykemie. Z těchto důvodů se doporučuje monitorovat glukózovou toleranci a upravovat anti-diabetickou léčbu.

U pacientů s inzulinomy může dojít po podání oktreotidu k prohloubení a prodloužení trvání hypoglykemie, protože inhibiční účinek na sekreci růstového hormonu a glukagonu je relativně větší než na inzulin, a protože inhibiční účinek na inzulin je kratší. Tito pacienti mají být pečlivě monitorováni.

Výživa

Oktreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků.

U některých pacientů léčených oktreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. U pacientů s nedostatkem vitamínu B12 v anamnéze se doporučuje během léčby přípravkem Okrodin monitorovat jeho hladiny.

Funkce slinivky břišní:

U některých pacientů léčených oktreotidem v rámci léčby gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů byla pozorována exokrinní insuficience pankreatu (PEI). Mezi příznaky PEI patří steatorea, řídká stolice, nadýmání břicha a ztráta tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických pokynů.

Obsah sodíku

Přípravek Okrodin obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je přípravek Okrodin podáván současně s jinými léčivými přípravky, jako jsou betablokátory, blokátory kalciových kanálů nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů, může být nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Při současném podávání s přípravkem Okrodin může být vyžadována úprava dávkování inzulinu a antidiabetik (viz bod 4.4).

Bylo zjištěno, že oktreotid snižuje vstřebávání cyklosporinu z trávicího traktu a zpomaluje vstřebávání cimetidinu.

Současné podávání oktreotidu a bromokriptinu zvyšuje biologickou dostupnost bromokriptinu.

Omezené množství publikovaných údajů naznačuje, že analoga somatostatinu mohou snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být následek suprese růstového hormonu. Protože není možné vyloučit, že oktreotid může mít tento účinek, musí být látky s nízkým terapeutickým indexem metabolizované CYP3A4 užívány opatrně (např. chinidin, terfenadin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání oktreotidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství), přičemž přibližně u jedné třetiny těchto žen není znám výsledek možného vlivu na těhotenství. Většina hlášení byla získána při postmarketingovém sledování používání oktreotidu a více než 50 % případů expozice těhotných žen bylo hlášeno u pacientek s akromegalií. Většina žen byla vystavena působení oktreotidu během prvního trimestru těhotenství v dávkách v rozmezí 100 až 1200 mikrogramů/den subkutánně podávaného oktreotidu, nebo 10–40 mg/měsíc oktreotidu v injekcích s prodlouženým uvolňováním. Přibližně u 4 % případů těhotenství, u nichž jsou známé výsledky, byly hlášeny kongenitální anomálie. U těchto případů nebyl zjištěn kauzální vztah k oktreotidu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokazují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Okrodin v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se oktreotid vylučuje do lidského mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech byl oktreotid nalezen v mléce zvířat. Pacientky používající přípravek Okrodin nemají kojit.

Fertilita

Není známo, zda má oktreotid vliv na fertilitu u člověka. Byl zjištěn pozdní sestup varlat u potomků samic léčených během březosti a laktace. Nicméně oktreotid nepoškodil fertilitu samců a samic potkanů při dávkách až do 1 mg/kg tělesné hmotnosti na den (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Okrodin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o nutnosti zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů, pokud se u nich objeví během léčby přípravkem přípravek Okrodin závratě, astenie/únava, nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby oktreotidem byly gastrointestinální poruchy, poruchy nervového systému, hepatobiliární poruchy, poruchy metabolismu a nutriční poruchy.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při aplikaci oktreotidu v klinických studiích byly: průjem, bolest břicha, nauzea, flatulence, bolest hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie a zácpa. Jinými často hlášenými nežádoucími účinky byly závrať, lokalizovaná bolest, žlučový písek, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles tyreotropního hormonu (TSH), pokles celkového T4 a pokles volného T4), řídká stolice, porušená glukózová tolerance, zvracení, astenie a hypoglykemie.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly získány v klinických studiích s oktreotidem:

Nežádoucí účinky (tabulka 1) jsou řazeny podle frekvence výskytu, nejčastější na prvním místě, dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); včetně izolovaných případů. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, bolest břicha, nauzea, zácpa, flatulence
Časté:	Dyspepsie, zvracení, nadýmání břicha, steatorea, řídká stolice, změna barvy stolice.
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy.
Časté:	Závrať.

Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, porucha štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4).
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté:	Cholelitiáza.
Časté:	Cholecystitida, žlučový písek, hyperbilirubinemie.
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hyperglykemie.
Časté:	Hypoglykemie, narušená glukózová tolerance, anorexie.
Méně časté:	Dehydratace.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Lokální reakce v místě injekce.
Časté:	Astenie.
Vyšetření	
Časté:	Zvýšené hladiny aminotransferáz.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Pruritus, vyrážka, alopecie.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dyspnoe.
Srdeční poruchy	
Časté:	Bradykardie.
Méně časté:	Tachykardie.

Postmarketingové údaje

Spontánně hlášené nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou hlášeny dobrovolně a není vždy možné spolehlivě stanovit jejich frekvenci nebo příčinnou souvislost s expozicí léku.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky na základě spontánních hlášení

Poruchy krve a lymfatického systému
Trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému
Anafylaxe, alergické/hypersenzitivní reakce.
Poruchy kůže a podkožní tkáň
Kopřivka.
Poruchy jater a žlučových cest

Akutní pankreatitida, akutní hepatitida bez cholestázy, cholestatická hepatitida, cholestáza, žloutenka, cholestatická žloutenka
Srdeční poruchy
Arytmie.
Vyšetření
Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučnickové a související příhody

Bylo prokázáno, že analoga somatostatinu inhibují kontraktilitu žlučníku a snižují sekreci žluči, což vede ke zvýšenému riziku onemocnění žlučníku a tvorbě písku. Tvorba žlučových kamenů byla hlášena u 15 až 30 % pacientů dlouhodobě léčených oktreetidem podávaným s.c. Výskyt v běžné populaci (ve věku 40 až 60 let) je přibližně 5 až 20 %. U pacientů s akromegalií nebo gastroenteropankreatickým tumorem se předpokládá, že dlouhodobá léčba oktreetidem podávaném v injekcích s prodlouženým uvolňováním nezvýší, ve srovnání s s.c. podávaným oktreetidem, výskyt žlučových kamenů. Pokud se žlučové kameny objeví, bývají obvykle asymptomatické, a pokud působí obtíže, je možné je léčit buď lyticky žlučovými kyselinami, nebo chirurgicky.

Gastrointestinální poruchy

Ve vzácných případech se mohou gastrointestinální nežádoucí účinky podobat akutní střevní obstrukci s progresivní distenzí břicha, silnou bolestí v epigastriu, citlivostí břicha na dotek a napětím břišních svalů.

Je známo, že se výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků v průběhu léčby snižuje.

Hypersenzitivita a anafylaktické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity a alergických reakcí. Pokud se alergické reakce objeví, ve většině případů postihují kůži, zřídka ústní dutinu a dýchací cesty. Byly hlášeny jednotlivé případy anafylaktického šoku.

Poruchy v místě podání injekce

V souvislosti s místem podání injekce byly u pacientů užívajících oktreetid často hlášeny reakce jako bolest, zarudnutí, krvácení, pruritus, otok nebo indurace; nicméně tyto příhody nevyžadovaly ve většině případů klinickou intervenci.

Poruchy metabolismu a výživy

Ačkoli naměřené hodnoty tuku ve stolici mohou stoupat, nebylo až dosud prokázáno, že by dlouhodobá léčba oktreetidem měla za následek nutriční deficienci vyvolanou malabsorpcí.

Enzymy pankreatu

Ve velmi vzácných případech byla během prvních hodin nebo dnů po subkutánní léčbě oktreetidem hlášena akutní pankreatitida, která odezněla po vysazení léku. Po dlouhodobé s.c. léčbě oktreetidem byla u pacientů navíc hlášena pankreatitida způsobená cholelitiázou.

Srdeční poruchy

Častý nežádoucí účinek způsobený analogy somatostatinu je bradykardie. U pacientů s akromegalií i karcinoidovým syndromem byly pozorovány změny EKG, jako je prodloužení QT intervalu, posun osy, časná repolarizace, nízká voltáž, změna přechodové zóny, časná progresse vln R a nespecifické změny ST-T vlny. Příčinná souvislost těchto událostí s oktreetid-acetátem nebyla stanovena, protože mnoho z těchto pacientů mělo základní kardiovaskulární onemocnění (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie, zejména u pacientů s cirhózou jater léčených oktreotidem podávaným intravenózně a během léčby oktreotidem podávaným injekcí s prodlouženým uvolňováním. Jedná se o reverzibilní nežádoucí účinek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování oktreotidem ve formě injekcí s prodlouženým uvolňováním. Dávky oktreotidu se pohybovaly v rozmezí od 100 mg do 163 mg/měsíc. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byly návaly horka.

Byly hlášeny případy podávání oktreotidu v dávkách od 60 mg/měsíc do 90 mg/2 týdny pacientům s nádorovým onemocněním. Tyto dávky byly obecně dobře snášeny, byly však hlášeny následující nežádoucí účinky: časté močení, únava, deprese, úzkost a neschopnost koncentrace.

Léčba předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Somatostatin a analoga, ATC kód: H01CB02

Mechanismus účinku

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát přirozeného somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, ale se značně prodlouženou dobou účinku. Tlumí sekreci růstového hormonu (GH) i peptidů gastroenteropankreatického (GEP) endokrinního systému.

U zvířat je oktreotid silnějším inhibítorem uvolňování růstového hormonu, glukagonu a inzulínu než somatostatin a má větší selektivitu pro supresi GH a glukagonu.

U zdravých osob oktreotid, podobně jako somatostatin, tlumí:

- uvolňování růstového hormonu stimulované argininem, cvičením a inzulínem vyvolanou hypoglykemií,
- postprandiální uvolňování inzulínu, glukagonu, gastrinu i jiných peptidů systému GEP a argininem stimulované uvolňování inzulínu a glukagonu,
- uvolňování TSH stimulované TRH (tyreotropin uvolňujícím hormonem).

Na rozdíl od somatostatinu oktreotid preferenčně inhibuje sekreci růstového hormonu intenzivněji než inzulín a jeho aplikace není provázána rebound fenoménem, hypersekrecí hormonů (tj. růstového hormonu u pacientů s akromegalií).

U pacientů s akromegalií přípravek Okrodin, galenická forma oktreotidu vhodná pro opakované podávání ve 4týdenních intervalech, zajišťuje stabilní hladinu a terapeutickou koncentraci oktreotidu v séru a u většiny pacientů stabilně snižuje koncentraci růstového hormonu a normalizuje koncentraci IGF-1 v séru. U většiny pacientů oktreotid podávaný injekcí s prodlouženým uvolňováním významně

snižuje klinické projevy onemocnění, jako je bolest hlavy, pocení, parestezie, únava, osteoartralgie a syndrom karpálního tunelu. U dříve neléčených pacientů s akromegalií s adenomem hypofýzy produkujícím GH vedla léčba oktreotidem ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním u významné části (50 %) pacientů ke zmenšení objemu nádoru o >20 %.

U jednotlivých pacientů s adenomem hypofýzy produkujícím GH bylo hlášeno zmenšení nádoru vlivem podávání oktreotidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním (před operací). Nicméně operace se nemají odkládat.

Pacientům s funkčními nádory gastroenteropankreatického endokrinního systému poskytuje léčba přípravkem Okrodim kontinuální úpravu příznaků souvisejících s probíhajícím onemocněním. Účinek oktreotidu u různých typů gastroenteropankreatických nádorů:

Karcinoidy

Podávání oktreotidu může vést k ústupu příznaků, zejména návalů horka a průjmů. V mnoha případech je to doprovázeno poklesem serotoninu v plazmě a snížením vylučování kyseliny 5-hydroxyindolactové močí.

Vípomy

Biochemickou charakteristikou těchto nádorů je nadprodukce vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP). Ve většině případů je výsledkem podávání oktreotidu zmírnění těžkého, pro tento stav typického sekrečního průjmu, s následným zlepšením kvality života. Je to provázeno úpravou s tím souvisejících poruch hladin elektrolytů, např. hypokalemie, což umožňuje přerušit substituce tekutin a elektrolytů parenterálně i enterálně. U některých pacientů bylo počítačovou tomografií prokázáno zpomalení nebo zástava růstu nádoru či dokonce jeho zmenšení, zejména jaterních metastáz. Klinické zlepšení je obvykle provázeno snížením plazmatických hladin VIP, které mohou klesnout až k normálním referenčním hodnotám.

Glukagonomy

Podávání oktreotidu ve většině případů vede k podstatnému zlepšení nekrolytického migrujícího exantému, charakteristického pro toto onemocnění. Ovlivnění lehké formy diabetes mellitus, která se u těchto pacientů často vyskytuje, není výrazné a obvykle nevede ke snížení potřeby inzulínu nebo perorálních antidiabetik. U pacientů oktreotid upravuje průjmy, čímž dochází i k nárůstu tělesné hmotnosti. Ačkoliv podávání oktreotidu často vede k okamžitému snížení plazmatických hladin glukagonu, toto snížení se obvykle i při dlouhodobém podávání neudrží, přesto dochází ke kontinuálnímu zlepšování symptomů.

Gastrinomy/Zollingerův-Ellisonův syndrom

Léčba inhibitory protonové pumpy nebo blokátory H₂ receptorů obecně kontroluje hypersekreci žaludečních kyselin. Významným příznakem, který nemusí být u všech pacientů zmírněn inhibitory protonové pumpy nebo blokátory H₂-receptorů, může být průjem. Přípravek Okrodim může přispět k dalšímu snížení hypersekrece žaludeční kyseliny a zlepšení příznaků, včetně průjmu, protože u některých pacientů potlačuje zvýšené hladiny gastrinu.

Inzulinomy

Aplikace oktreotidu snižuje hladinu cirkulujícího imunoreaktivního inzulínu. U pacientů s operabilními nádory může oktreotid před operací pomoci obnovit a udržet normoglykémii. U pacientů s inoperabilními benigními nebo maligními nádory je možné lépe upravit glykémii bez průvodního trvalého snížení sérových hladin inzulínu.

Pokročilé neuroendokrinní tumory středního střeva nebo s neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (PROMID) prokázala, že oktreotid podávaný injekcí s prodlouženým uvolňováním inhibuje růst nádoru u pacientů s pokročilými

neuroendokrinními tumory středního střeva. Celkem 85 pacientů bylo randomizováno k léčbě oktreotidem ve formě injekcí s prodlouženým uvolňováním v dávce 30 mg každé 4 týdny (n = 42) nebo placebem (n = 43) po dobu 18 měsíců nebo do progresu nádoru nebo úmrtí.

Hlavní vstupní kritéria byla: dosud neléčené, histologicky potvrzené, lokálně inoperabilní nádory nebo metastazující dobře diferencované nádory, funkčně aktivní nebo neaktivní neuroendokrinní tumory/karcinomy; s primárním nádorem lokalizovaným ve středním střevě nebo nádory neznámého původu, u nichž se předpokládá původ ve středním střevě, pokud byl vyloučen primární nádor v pankreatu, hrudníku nebo jinde.

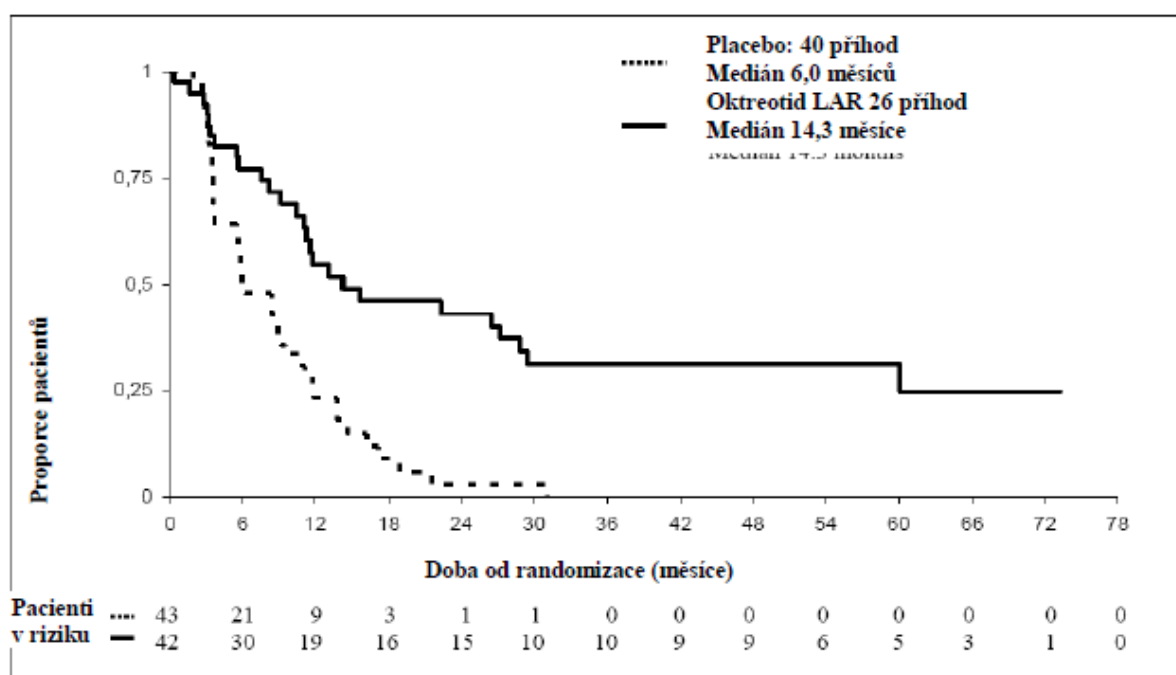
Primárním cílovým parametrem studie bylo stanovení doby do progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem (TTP).

V populaci podle léčebného záměru (intent to treat, ITT) (všichni randomizovaní pacienti) bylo zjištěno 26 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s oktreotidem podávaným injekcí s prodlouženým uvolňováním a 41 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s placebem (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 až 0,55; p-hodnota = 0,000015).

Při analýze konzervativní ITT (cITT) populace, ve které byli 3 pacienti cenzorováni při randomizaci, bylo zjištěno 26 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s oktreotidem podávaným injekcí s prodlouženým uvolňováním a 40 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s placebem (HR = 0,34; 95% CI, 0,20 až 0,59; p-hodnota = 0,000072; obr. 1). Medián doby do progresu nádoru byl ve skupině s oktreotidem podávaným injekcí s prodlouženým uvolňováním 14,3 měsíce (95% CI, 11,0 až 28,8 měsíce) a ve skupině s placebem 6,0 měsíce (95% CI, 3,7 až 9,4 měsíce).

V analýze populace dle protokolu (per-protocol, PP), ve které byli dodateční pacienti cenzorováni na konci hodnocené léčby, byla pozorována progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem u 19 pacientů léčených oktreotidem injekcí s prodlouženým uvolňováním a u 38 pacientů s placebem (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 až 0,45; p-hodnota = 0,0000036).

Obrázek 1 Odhad TTP dle Kaplan-Meiera porovnávající oktreotid injekce s prodlouženým uvolňováním s placebem (konzervativní ITT populace)



Logrank test stratifikovaný funkční aktivitou: p=0,000072, HR= 0,34 [95% CI: 0,20-0,59]

Tabulka 3 Výsledky TTP podle analýzy populace

	TTP příhody		Medián TTP měsíců [95% CI]		HR [95% CI] p-hodnota*
	oktreotid injekce s prodlouženým uvolňováním	placebo	oktreotid injekce s prodlouženým uvolňováním	placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19 až 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, 11,0 až 28,8]	6,0 [95% CI, 3,7 až 9,4]	0,34 [95% CI, 0,20 až 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, 0,13 až 0,45] P=0,0000036
NR = nehlášené; HR = poměr rizik; TTP = doba do progresu nádoru; ITT = podle léčebného záměru; cITT = konzervativní ITT; PP = dle protokolu *Logrank test stratifikovaný dle funkční aktivity					

Účinek léčby byl podobný u pacientů s funkčně aktivními (HR = 0,23; 95% CI, 0,09 až 0,57) a neaktivními nádory (HR = 0,25; 95% CI, 0,10 až 0,59).

Po 6 měsících léčby byla zjištěna stabilizace onemocnění u 67 % pacientů ve skupině s injekčním oktreotidem s prodlouženým uvolňováním a 37 % pacientů ve skupině s placebem.

Na základě významného klinického benefitu použití injekčního oktreotidu s prodlouženým uvolňováním, který byl zjištěn v této plánované průběžné analýze, byl další nábor pacientů zastaven.

Bezpečnost oktreotidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním v této studii byla shodná s jeho stanoveným bezpečnostním profilem.

Léčba adenomů hypofýzy se sekrecí TSH

Bylo prokázáno, že oktreotid ve formě jedné intramuskulární injekce s prodlouženým uvolňováním podávané každé 4 týdny potlačuje zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy, normalizuje TSH a zlepšuje klinické příznaky hypertyreózy u pacientů s adenomy se sekrecí TSH. Léčebný efekt oktreotidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním byl statisticky signifikantní při porovnání po 28 dnech od výchozího stavu a léčebný přínos pokračoval po dobu až 6 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém intramuskulárním podání oktreetidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním je dosaženo počátečního přechodného vrcholu plazmatické koncentrace během 1 hodiny po podání, po kterém do 24 hodin následuje pokles koncentrace k nízkým až k nedetekovatelným hladinám. Po tomto vrcholu, ke kterému dojde během prvního dne, zůstává oktreetid u většiny pacientů na subterapeutické hladině po dobu následujících 7 dní. Potom se koncentrace oktreetidu opět zvýší, během 14 dnů dosáhne rovnovážného stavu a zůstává relativně konstantní po dobu 3 až 4 týdnů. Vrcholová koncentrace během prvního dne je nižší, než jsou hladiny během následné plató fáze. Během prvního dne se z celkového množství léku neuvolní více než 0,5 %. Přibližně 42. den začne koncentrace oktreetidu pomalu klesat současně s terminální degradační fází polymerové matice lékové formy.

U pacientů s akromegalií je plató koncentrace v rovnovážném stavu po jednorázovém podání oktreetidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním v dávkách 10 mg 358 ng/l, 20 mg 926 ng/l a 30 mg 1710 ng/l. Koncentrace oktreetidu v séru při rovnovážném stavu, kterého je dosaženo po 3 injekcích ve 4týdenním intervalu, jsou vyšší přibližně o násobek 1,6 až 1,8 a po opakování injekcí 20 mg a 30 mg činí 1557 ng/l, resp. 2384 ng/l.

U pacientů s karcinoidy stoupaly průměrné hodnoty (a medián) koncentrace oktreetidu v séru v rovnovážném stavu po opakované injekci v dávkách 10 mg, 20 mg a 30 mg oktreetidu s prodlouženým uvolňováním podávané ve 4týdenních intervalech lineárně v závislosti na dávkách a byly 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l a 3928 (3010) ng/l.

Po dobu 28měsíční aplikace oktreetidu ve formě injekce s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována akumulace oktreetidu větší než očekávaná vzhledem k profilu uvolňování z lékové formy.

Distribuce a biotransformace

Farmakokinetický profil oktreetidu po podání injekce s prodlouženým uvolňováním odráží jeho uvolňování z polymerové matrix a jeho biodegradaci. Jednou uvolněný oktreetid do systémové cirkulace je distribuován podle svých farmakokinetických vlastností tak, jak jsou popsány po s.c. aplikaci. Distribuční objem oktreetidu při rovnovážném stavu je 0,27 l/kg a celková clearance je asi 160 ml/min. Vazba na proteiny plazmy je asi 65 %, ale látka se neváže na krvinky.

Farmakokinetická data získaná z omezeného počtu krevních vzorků pediatrických pacientů s hypotalamickou obezitou ve věku 7–17 let používajících oktreetid injekce s prodlouženým uvolňováním v dávkách 40 mg jednou za měsíc prokázala průměrnou koncentraci oktreetidu v plazmě 1395 ng/l po první injekci a 2973 ng/l v rovnovážném stavu. Byla pozorována vysoká interindividuální variabilita.

Nejnižší koncentrace oktreetidu v rovnovážném stavu nekorelovaly s věkem a BMI, nicméně mírně korelovaly s tělesnou hmotností (52,3 – 133 kg), a významně se lišily u pacientů mužského a ženského pohlaví, u žen byly o 17 % vyšší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity prováděných na zvířatech nebyla odhalena žádná bezpečnostní rizika pro člověka.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní, embryonální/fetální nebo jiné nežádoucí reprodukční účinky způsobené oktreetidem u rodičů v dávkách až do 1 mg/kg/den. Určité retardace fyziologického růstu byly zaznamenány u mláďat potkanů, byly však přechodné a jsou připisovány inhibici růstového hormonu způsobené nadměrnou farmakodynamickou aktivitou (viz bod 4.6).

Na mláďatech potkanů nebyly provedeny specifické studie. Ve studiích zaměřených na prenatální a postnatální vývoj byl pozorován snížený růst a dospívání u F1 mláďat samic, kterým byl během březosti a laktace podáván oktreetid. Opožděný sestup varlat byl zjištěn u samčích potomků ve

F1 generaci, ale fertilita postižených F1 samčích potomků zůstala normální. Výše uvedená pozorování byla proto přechodná a mohlo by jít o následek inhibice GH.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička s práškem:

Polyglaktin

Mannitol (E 421)

Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem:

Sodná sůl karmelózy

Mannitol (E 421)

Poloxamer

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci musí být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Okrodin může být v den aplikace uchováván při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po rekonstituci, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Okrodin 10 mg: balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku s pryžovou zátkou (chlorbutylová pryž) uzavřenou hliníkovým uzávěrem s tmavě modrým odtrhovacím víčkem, obsahující prášek pro přípravu injekční suspenze, a jednu předplněnou injekční stříkačku z bezbarvého skla s krytou špičkou a pístem (brombutylová pryž) se 2 ml rozpouštědla, zabalené společně s jedním adaptérem na injekční lahvičku a jednou bezpečnostní injekční jehlou v plastovém přebalu.

K dispozici je balení po jedné nebo po třech lahvičkách.

Okrodin 20 mg: balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku s pryžovou zátkou (chlorbutylová pryž) uzavřenou hliníkovým uzávěrem s oranžovým odtrhovacím víčkem, obsahující prášek pro přípravu injekční suspenze, a jednu předplněnou injekční stříkačku z bezbarvého skla s krytou špičkou a pístem (brombutylová pryž) se 2 ml rozpouštědla, zabalené společně s jedním adaptérem na injekční lahvičku a jednou bezpečnostní injekční jehlou v plastovém přebalu.

K dispozici je balení po jedné nebo po třech lahvičkách.

Okrodin 30 mg: balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku s pryžovou zátkou (chlorbutylová pryž) uzavřenou hliníkovým uzávěrem s tmavě červeným odtrhovacím víčkem, obsahující prášek pro přípravu injekční suspenze, a jednu předplněnou injekční stříkačku z bezbarvého skla s krytou špičkou a pístem (brombutylová pryž) se 2 ml rozpouštědla, zabalené společně s jedním adaptérem na injekční lahvičku a jednou bezpečnostní injekční jehlou v plastovém přebalu.

K dispozici je balení po jedné nebo po třech lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

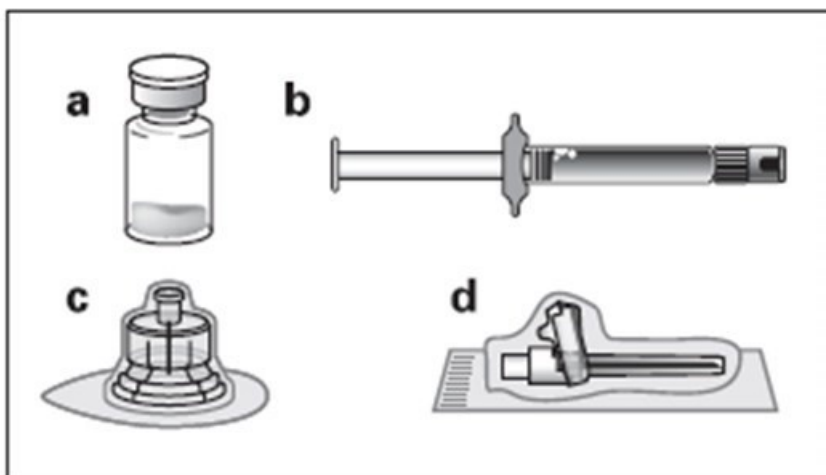
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro přípravu a intramuskulární podání přípravku Okrodin

POUZE PRO HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCI

Obsah injekčního setu:



- Jedna injekční lahvička obsahující prášek Okrodin
- Jedna předplněná injekční stříkačka obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci
- Jeden adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci léčivého přípravku
- Jedna bezpečnostní injekční jehla

Dodržujte pečlivě dále uvedené pokyny, aby se zajistila správná rekonstituce přípravku Okrodin před hlubokou intramuskulární injekcí.

V postupu rekonstituce přípravku Okrodin jsou 3 kritické kroky. **Pokud je neprovedete, nemusí být podání léku správné.**

- **Injekční set musí dosáhnout pokojové teploty.** Vyjměte injekční set z chladničky a nechte jej před rekonstitucí minimálně 30 minut při pokojové teplotě. Tato doba však nesmí přesáhnout 24 hodin.
- Po přidání rozpouštědla ponechte injekční lahvičku stát minimálně 5 minut, **aby došlo k úplnému zvlhčení prášku rozpouštědlem.**
- Po zvlhčení **mírně protřepávejte injekční lahvičku** ve vodorovném směru po dobu minimálně 30 sekund, **dokud nedojde k vytvoření stejnoměrné suspenze.** Suspenze přípravku Okrodin se musí připravovat výhradně **bezprostředně** před podáním.

Přípravek Okrodin mají podávat pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci.

Krok 1

- Vyměňte injekční set přípravku Okrodin z chladničky.

UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné, aby injekční set v době přípravy dosáhl pokojové teploty. Před rekonstitucí ponechte set minimálně 30 minut při pokojové teplotě. Tato doba však nesmí přesáhnout 24 hodin.



Poznámka: injekční set může být v případě potřeby znovu vložen do chladničky.

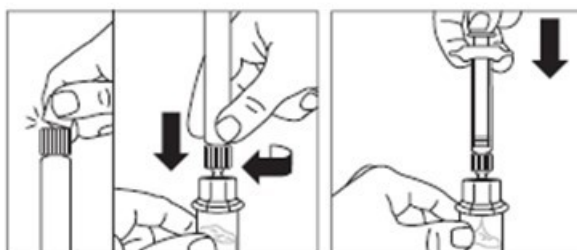
Krok 2

- Z lahvičky sejměte plastové víčko a alkoholovým tampónem očistěte pryžovou zátku na injekční lahvičce.
- Sejměte folii z obalu adaptéru a vyjměte z něj adaptér injekční lahvičky tak, že jej budete držet mezi bílým „luer“ víčkem a širším koncem určeným k nasazení na injekční lahvičku.
V žádném případě se **NEDOTÝKEJTE** horní části adaptéru.
- Postavte injekční lahvičku na vodorovnou plochu. Umístěte adaptér na hrdlo injekční lahvičky a zatlačte ho až dolů. Tím dojde k pevnému přichycení na hrdlo injekční lahvičky, což je potvrzeno slyšitelným „cvaknutím“.
- Očistěte horní část adaptéru alkoholovým tampónem.



Krok 3

- Sejměte hladký bílý kryt z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem a našroubujte injekční stříkačku na adaptér.
- Pomalu stlačte celý píst dolů, aby došlo k přemístění veškerého rozpouštědla do injekční lahvičky.



Krok 4

UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné ponechat injekční lahvičku stát 5 minut, abyste se zajistilo, že rozpouštědlo zcela zvlhčí prášek.

Poznámka: Pokud se píst zvedá, jde o normální jev zaviněný mírným přetlakem v injekční lahvičce.

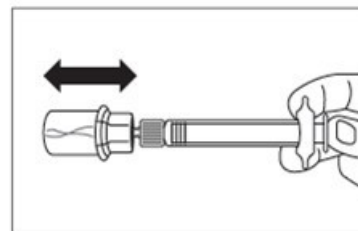
- V této fázi připravte pacienta k podání injekce.



Krok 5

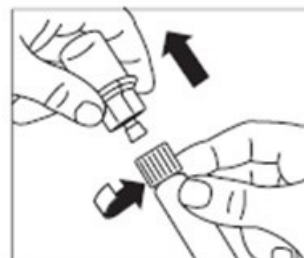
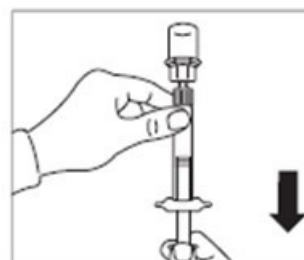
- Po zvlhčení se ujistěte, že je celý píst zatlačený do injekční stříkačky.

UPOZORNĚNÍ: Držte píst stlačený a mírně protřepávejte injekční lahvičku ve vodorovném směru po dobu minimálně 30 sekund, aby se prášek v rozpouštědle zcela suspendoval (stejněměrná mléčně zbarvená suspenze). Pokud není prášek kompletně suspendovaný, mírně protřepávejte dalších 30 sekund.



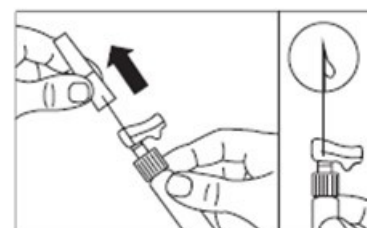
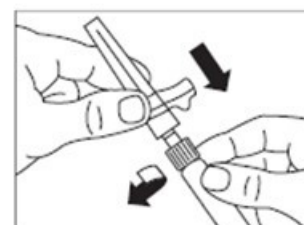
Krok 6

- Otočte injekční stříkačku a injekční lahvičku dnem vzhůru, pomalu táhněte za píst a přemístěte celý obsah z injekční lahvičky do injekční stříkačky.
- Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru.



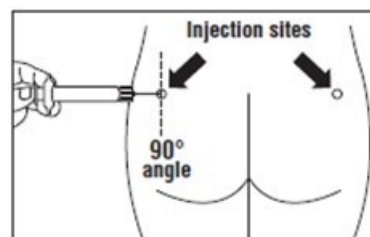
Krok 7

- Alkoholovým tampónem vydezinfikujte místo podání injekce.
- Našroubujte bezpečnostní injekční jehlu na stříkačku.
- Pokud je okamžité podání opožděno, jemně znovu zatřepajte injekční stříkačkou k získání rovnoměrné mléčné suspenze.
- Přímým pohybem odstraňte ochranný kryt z injekční jehly.
- Opatrně klepněte na injekční stříkačku, abyste odstranili všechny viditelné bubliny, a vytlačte je z injekční stříkačky.
- Okamžitě přejděte ke kroku 8 – podání pacientovi. Jakékoliv zdržení může způsobit sedimentaci.



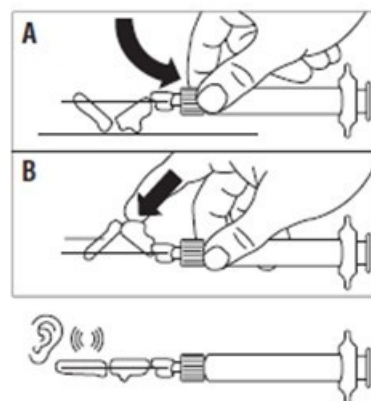
Krok 8

- Přípravek Okrodin se musí podávat pouze hlubokou intramuskulární injekcí. **NIKDY** intravenózně.
- Vpíchněte injekční jehlu do levého nebo pravého hýžděového svalu pod úhlem 90° ke kůži.
- Pomalu povytáhněte píst zpět, abyste se přesvědčili, že nebyla narušena žádná céva (změňte pozici injekční jehly, pokud došlo k penetraci do cévy).
- **Rovnoměrně tlačte** píst až do vyprázdnění injekční stříkačky. Vyjměte injekční jehlu z místa aplikace a aktivujte bezpečnostní kryt (podle pokynů v **kroku 9**).



Krok 9

- Aktivujte bezpečnostní kryt injekční jehly jedním ze dvou níže uvedených způsobů:
 - buď stlačte sklopnou část bezpečnostního krytu směrem dolů k pevné podložce (obrázek A).
 - nebo zatlačte ukazováčkem na sklopnou část bezpečnostního krytu shora (obrázek B).
- Slyšitelné „cvaknutí“ potvrzuje správnou aktivaci
- Poznámka: zapište si místo aplikace do pacientova záznamu a **každý měsíc ho střídejte**.
- Injekční stříkačku okamžitě zlikvidujte (do nádoby na ostré předměty).



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A
6, Dervenakion str.
Pallini, Attiki
153 51
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Okrodin 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním: 56/414/19-C
Okrodin 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním: 56/415/19-C
Okrodin 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním: 56/416/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 11. 2021