

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Octreotide Teva 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Octreotide Teva 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Octreotide Teva 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 je chirurgická léčba nevhodná nebo neúčinná, nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie (viz bod 4.2).

Léčba pacientů se symptomy souvisejícími s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory, např. karcinoidními nádory s příznaky karcinoidového syndromu (viz bod 5.1).

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

Léčba adenomů hypofýzy se sekrecí TSH:

- u nichž nebyla normalizovaná sekrece po chirurgickém zákroku a/nebo radioterapii;
- 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 Octreotide Teva v 4týdenních intervalech po dobu 3 měsíců. Pacienti léčení oktreotidem podávaným subkutánně mohou zahájit léčbu přípravkem

Octreotide Teva následující den po posledním subkutánním podání oktreotidu. Následující dávkování je třeba upravit podle hladiny růstového hormonu (growth hormon - GH) v séru, podle koncentrace inzulínu-podobnému růstového faktoru 1/somatomedinu C (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 µg/l), je možné dávku zvýšit na 30 mg každé 4 týdny. Pokud není po 3 měsících GH, IGF-1 a/nebo příznaky 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 µg /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 Octreotide Teva každé 4 týdny. Zejména u těchto pacientů je však velmi důležité při takto nízké dávce přípravku Octreotide Teva pečlivě sledovat hladiny GH a IGF-1 v séru, stejně jako klinické známky a příznaky.

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

Gastro-entero-pankreatické endokrinní nádory

Léčba pacientů s příznaky spojenými s funkčními gastro-entero-pankreatickými neuroendokrinními nádory

Doporučuje se zahájit léčbu aplikací 20 mg přípravku Octreotide Teva v 4týdenních intervalech. Po první injekci přípravku Octreotide Teva léčba subkutánně podávaným oktreotidem má 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 Octreotide Teva každé 4 týdny.

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

Ve dnech, kdy při léčbě přípravkem Octreotide Teva dojde ke zhoršení symptomů vyvolaných gastro-entero-pankreatickými nádory, se doporučuje přidat oktreotid podaný subkutánně v dávce, která byla účinná před zahájením terapie přípravkem Octreotide Teva. 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 neznámou lokalizací primárního nádoru

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

Léčba adenomů hypofýzy se sekrecí TSH

Léčba přípravkem Octreotide Teva 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.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje celkovou expozici (AUC) oktreotidu podávanému subkutánně, a proto není nutná úprava dávky přípravku Octreotide Teva.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Ve studiích se subkutánně a intravenózně 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.

Použití u starších pacientů

V klinických studiích s oktreotidem podávaným subkutánně nebyla u pacientů starších 65 let nutná úprava dávkování. Proto není nutná úprava dávkování ani u přípravku Octreotide Teva.

Použití u dětí

Zkušenosti s podáváním přípravku Octreotide Teva u dětí jsou omezené.

Způsob podání

Přípravek Octreotide Teva může být podáván pouze hlubokou intramuskulární injekcí. Při podání má být měněno místo opakovaných intramuskulárních injekcí mezi levý a pravý gluteální sval (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 růstového hormonu (GH) a normalizaci koncentrace inzulin-podobného růstového faktoru 1 (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. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.5).

Žlučnickové a související příhody

Při léčbě oktreotidem se může vyskytnout velmi častý nežádoucí účinek cholelitiáza, která se může projevovat i spolu s cholecystitidou a dilatací žlučových cest (viz bod 4.8). Jako komplikace cholelitiázy byly po uvedení přípravku na trh hlášeny i případy cholangitidy u pacientů užívajících oktreotid s prodlouženým uvolňováním.

Před zahájením léčby 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 inzulin může přípravek Octreotide Teva 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 onemocněním diabetem mellitus typu I může přípravek Octreotide Teva ovlivnit regulaci hladiny glukózy a požadavky na inzulin mohou být sníženy. U nediabetických pacientů nebo diabetiků typu II s částečně intaktními rezervami inzulinu, může mít subkutánní aplikace oktreotidu za následek zvýšení postprandiální glykemie. Z těchto důvodů se doporučuje monitorovat glukózovou toleranci a upravovat antidiabetickou 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.

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.

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 Octreotide Teva monitorovat jeho hladiny.

Obsah sodíku

Přípravek Octreotide Teva obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Při současném podávání s přípravkem Octreotide Teva může být vyžadována úprava dávkování inzulinu a antidiabetických léčivých přípravků (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).

Současné užívání s radioaktivními analogy somatostatinu

Somatostatin a jeho analogy, jako je oktreotid, se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory a mohou interferovat s účinností radioaktivních analogů somatostatinu. Podávání přípravku Octreotide Teva je třeba se vyhnout nejméně 4 týdny před podáním lutecia (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidu, radiofarmaka vázajícího se na receptory somatostatinu. V nutných případech mohou být pacienti léčeni krátkodobě

působícími analogy somatostatinu do 24 hodin před podáním lutecia (^{177}Lu) oxodotreotidu. Po podání lutecia (^{177}Lu) oxodotreotidu lze léčbu přípravkem Octreotide Teva obnovit během 4 až 24 hodin, přičemž léčba má být opět přerušena 4 týdny před dalším podáním lutecia (^{177}Lu) oxodotreotidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání oktreetidu 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 oktreetidu a více než 50 % případů expozice těhotných žen bylo hlášeno u pacientek s akromegalií. Většina žen byla vystavena působení oktreetidu během prvního trimestru těhotenství v dávkách v rozmezí 100 až 1200 $\mu\text{g}/\text{den}$ subkutánně podávaného oktreetidu, nebo 10-40 $\text{mg}/\text{měsíc}$ oktreetidu v injekcích s prodlouženým uvolňováním. Zhruba u 4 % případů těhotenství, u nichž jsou známy výsledky, byly hlášeny kongenitální anomálie. U těchto případů nebyl zjištěn kauzální vztah k oktreetidu.

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

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

Kojení

Není známo, zda se oktreetid vylučuje do lidského mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech byl oktreetid nalezen v mléce zvířat. Pacientky používající přípravek Octreotide Teva nemají kojít.

Fertilita

Není známo, zda má oktreetid vliv na fertilitu u lidí. Byl zjištěn pozdní sestup varlat u potomků samic léčených během březosti a laktace. Nicméně oktreetid 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 Octreotide Teva 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 Octreotide Teva závratě, astenie/únava, nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při aplikaci oktreetidu 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 hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH), pokles celkového T4 a pokles volného T4), únik 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 oktreetidem:

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, nadmutí břicha, steatorea, únik 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, porušená 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 tkáně	
Časté:	Svědění, 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 tkáně
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 oktreotidem podávaným subkutánně. Výskyt v běžné populaci (ve věku 40 až 60 let) je přibližně 5 až 20 %. U pacientů s akromegalií nebo gastro-entero-pankreatickým nádorem se předpokládá, že dlouhodobá léčba oktreotidem s prodlouženým uvolňováním nezvyšuje, ve srovnání se subkutánně podávaným oktreotidem, 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 progresivním nadmutím břicha, silnou bolestí v epigastriu, citlivostí břicha na dotek a napínáním břišní stěny.

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 oktreotid 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 oktreotidem měla za následek nutriční deficienci vyvolanou malabsorpcí.

Enzymy pankreatu

Ve velmi vzácných případech byla během prvních hodin nebo dnů po subkutánní léčbě oktreotidem hlášena akutní pankreatitida, která odezněla po vysazení léku. Po dlouhodobé subkutánní léčbě oktreotidem 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 progrese vln R a nespecifické změny

ST-T vlny. Příčinná souvislost těchto událostí s oktreotid-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 (i.v.) a během léčby oktreotidem 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 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 gastro-entero-pankreatického (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,
- tyreotropin uvolňující hormon (TRH) - stimulované uvolňování TSH.

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

U pacientů s akromegalií přípravek Octreotide Teva, 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 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 GH-secernujícím adenomem hypofýzy vedla léčba oktreotidem s prodlouženým uvolňováním u významné části (50 %) pacientů ke zmenšení objemu nádoru o >20 %.

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

Pacientům s funkčními nádory gastro-entero-pankreatického endokrinního systému poskytuje léčba oktreotidem kontinuální úpravu příznaků souvisejících s probíhajícím onemocněním.

Účinek oktreotidu u různých typů gastro-entero-pankreatických nádorů:

Karcinoidní nádory

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

Nádory se sekrecí VIP

Biochemickou charakteristikou těchto nádorů je nadprodukce vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP). Ve většině případů je výsledkem podávání oktreotidu zmírnění těžkého, pro tento stav typického hypersekrečního 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 výpočetní 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 diabetu mellitu, 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, může být průjem. Přípravek Octreotide Teva 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 normoglykemii. U pacientů s inoperabilními benigními nebo maligními nádory je možné lépe upravit glykemii bez průvodního trvalého snížení sérových hladin inzulínu.

Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo nádory s neznámou lokalizací primárního nádoru

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (PROMID) prokázala, že oktreotid s prodlouženým uvolňováním inhibuje růst nádoru u pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva.

85 pacientů bylo randomizováno k léčbě oktreotidem s prodlouženým uvolňováním 30 mg každé 4 týdny (n=42) nebo placebem (n=43) po dobu 18 měsíců, do progresu nádoru nebo úmrtí.

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

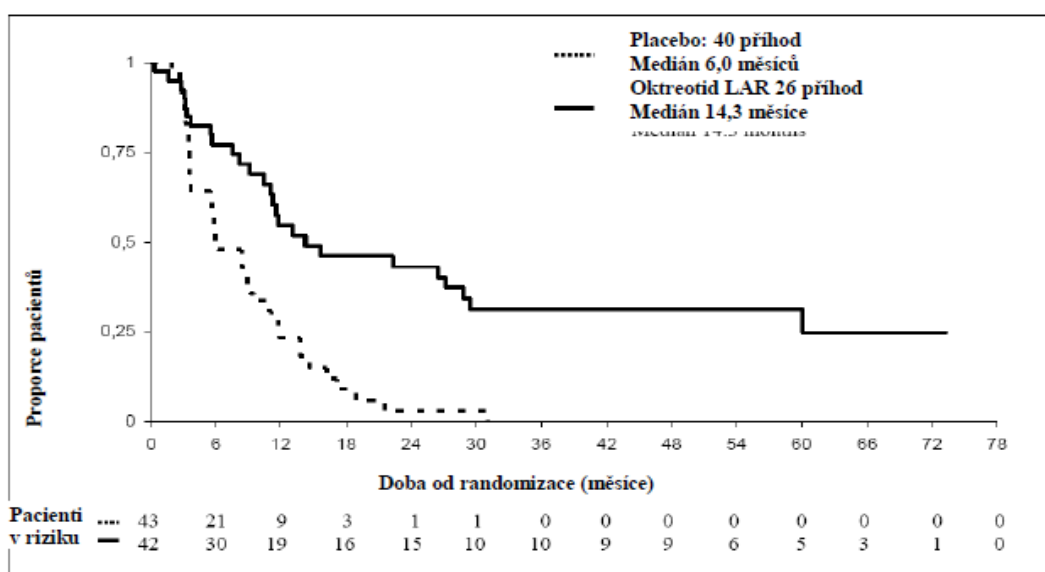
Primárním cílem studie bylo stanovení doby do progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem (TTP).

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 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).

V konzervativní ITT (cITT) populaci, ve které byli 3 pacienti cenzorováni při randomizaci, bylo zjištěno 26 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s oktreotidem 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 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 dle protokolu, ve které byli dodateční pacienti cenzorováni na konci studijní terapie, byla pozorována progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem u 19 pacientů léčených oktreotidem 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 s prodlouženým uvolňováním s placebem (konzervativní ITT populace)



Logrank test stratifikovaný funkcí 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% C.I.]		HR [95% C.I.]
	octreotide s prodlouženým uvolňováním	Placebo	octreotide s prodlouženým uvolňováním	Placebo	p-hodnota*
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=hazard ratio; 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 oktreotidem s prodlouženým uvolňováním a 37 % pacientů ve skupině s placebem.

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

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

Léčba adenomů hypofýzy se sekrecí TSH

Bylo prokázáno, že oktreotid s prodlouženým uvolňováním podávaný intramuskulární injekcí 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 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 oktreotidu 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 oktreotid u většiny pacientů na subterapeutické hladině po dobu následujících 7 dní. Potom se koncentrace oktreotidu opět zvýší, během 14 dnů dosáhne rovnovážného stavu (plato) a zůstává relativně konstantní po dobu 3 až 4 týdnů. Vrcholová koncentrace v prvních 24 hodinách 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 oktreotidu pomalu klesat současně s terminální degradační fází polymerové matice lékové formy.

U pacientů s akromegalií je plató koncentrace v rovnovážném stavu po jednorázovém podání oktreotidu v dávkách 10 mg 358 ng/l, 20 mg 926 ng/l a 30 mg 1710 ng/l. Koncentrace oktreotidu v séru při rovnovážném stavu, kterého je dosaženo po 3 injekcích ve 4týdenním intervalu, jsou vyšší přibližně o faktor 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 karcinoidními nádory stoupaly průměrné hodnoty (a medián) koncentrace oktreotidu v séru v rovnovážném stavu po opakované injekci 10 mg, 20 mg a 30 mg oktreotidu s prodlouženým uvolňováním podávané ve 4týdenních intervalech lineárně v závislosti na dávce a byly 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l a 3928 (3010) ng/l.

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

Distribuce a biotransformace

Farmakokinetický profil oktreotidu s prodlouženým uvolňováním odráží jeho uvolňování z polymerové matrix a jeho biodegradaci. Jednou uvolněný oktreotid do systémové cirkulace je distribuován podle svých farmakokinetických vlastností tak, jak jsou popsány po s.c. aplikaci. Distribuční objem oktreotidu 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 krevní buňky.

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

Nejnižší koncentrace oktreotidu v klidovém 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, karcinogenity a reprodukční toxicity prováděných na zvířatech nebyla při podání akutní a opakované dávky odhalena žádná bezpečnostní rizika pro člověka.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly vývojové vady u embrya/plodu nebo jiné nežádoucí reprodukční účinky v důsledku podání oktreotidu březím samicím v dávce až do 1 mg/kg/den. Některé retardace fyziologického růstu byly zaznamenány u mláďat potkanů, byly však přechodné a jsou připisovány inhibicí růstového hormonu způsobené nadměrnou farmakodynamickou aktivitou (viz bod 4.6).

Na mláďatech potkanů nebyly provedeny specifické studie. Ve studiích zaměřených na pre- a postnatální vývoj bylo zjištěno omezení v růstu a dospívání u F1 mláďat samic, kterým byl během březosti a laktační periody podáván oktreotid. 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 (E421)

Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem:

Sodná sůl karmelózy

Mannitol (E421)

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

Přípravek nesmí být po rekonstituci dále uchováván (musí být 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 Octreotide Teva 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

Octreotide Teva 10 mg: jedno 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 jednom nebo po třech baleních.

Octreotide Teva 20 mg: jedno 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 jednom nebo po třech baleních.

Octreotide Teva 30 mg: jedno 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.

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 jednom nebo po třech baleních.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

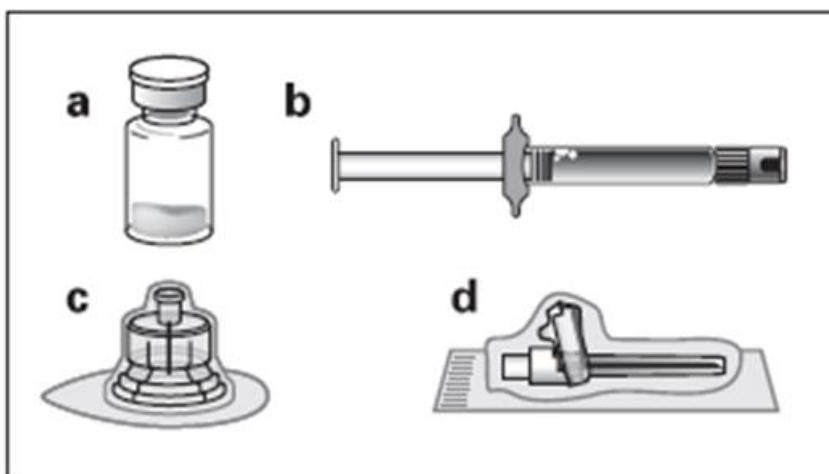
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Pokyny pro přípravu a intramuskulární podání přípravku Octreotide Teva

POUZE PRO HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCI

Obsah injekčního setu:



- a. Jedna injekční lahvička obsahující Octreotide Teva prášek
- b. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci
- c. Jeden adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci léčivého přípravku
- d. Jedna bezpečnostní injekční jehla

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

V postupu rekonstituce přípravku Octreotide Teva 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 temperovat za pokojové teploty minimálně 30 minut před rekonstitucí. Tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.
- Po vstříknutí rozpouštědla ponechte lahvičku stát minimálně 5 minut, **aby došlo k úplnému zvlhčení prášku rozpouštědlem.**
- Po zvlhčení **mírně protřepávejte lahvičku** ve vodorovné poloze po dobu minimálně 30 sekund, **dokud nedojde k vytvoření stejnoměrné suspenze.** Suspenze přípravku Octreotide Teva musí být připravována výhradně **bezprostředně** před podáním.

Přípravek Octreotide Teva mají podávat pouze zkušení zdravotničtí pracovníci.

Krok 1

- Vyjměte injekční set přípravku Octreotide Teva z chladničky.

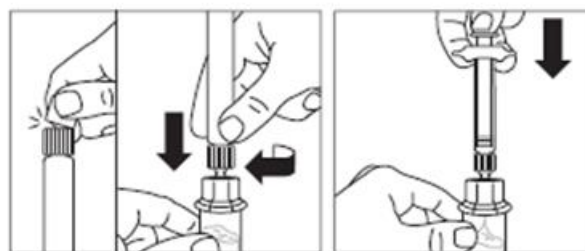
UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné, aby injekční set v době přípravy dosáhl pokojové teploty. Temperujte set při pokojové teplotě minimálně 30 minut před rekonstitucí. Tato doba však nesmí přesáhnout 24 hodin.

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.

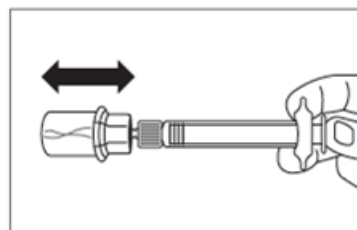


Krok 4

UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné ponechat injekční lahvičku stát **minimálně 5 minut**, abyste zajistil(a), že rozpouštědlo zcela zvlhčí prášek.

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

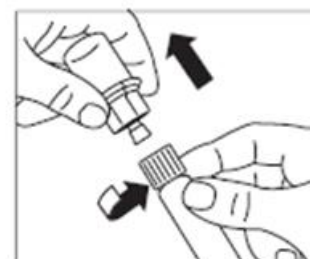
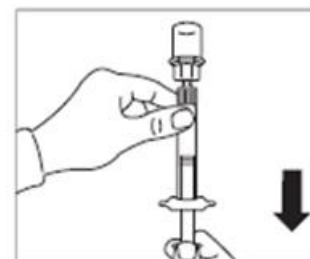
- V této době připravte pacienta k podání injekce.



Krok 5

- Po zvlhčení zatlačte celý píst zpátky do injekční stříkačky.

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



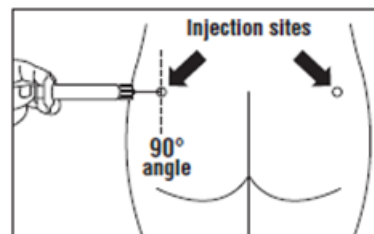
Krok 6

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



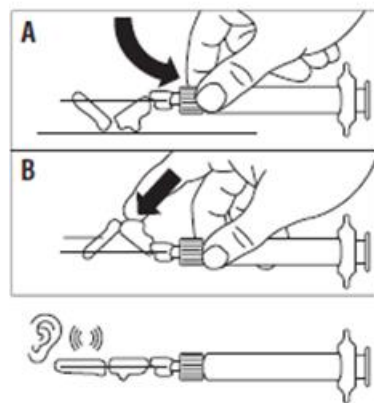
Krok 7

- Alkoholovým tampónem vydezinfikujte místo podání injekce.
- Našroubujte bezpečnostní injekční jehlu na stříkačku.
- Pokud je okamžité podání opožděno, **znovu zatřepejte** injekční stříkačkou k získání rovnoměrné mléčné suspenze.
- Odstraňte ochranný kryt z injekční jehly.
- Opatrně klepněte na injekční stříkačku pro odstranění všech viditelných bublin a vytlačte je z injekční stříkačky.
- **Okamžitě** přejděte ke kroku 8 - podání pacientovi. **Jakékoliv zdržení může způsobit sedimentaci.**



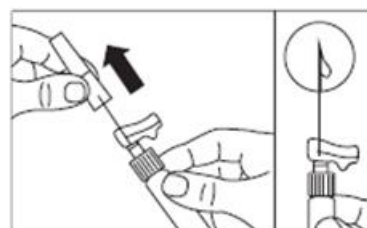
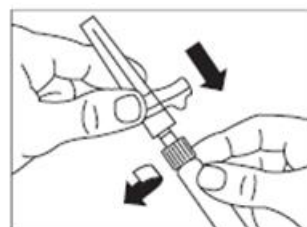
Krok 8

- Přípravek Octreotide Teva se podává pouze hlubokou intramuskulární injekcí. **NIKDY** intravenózně.
- Vpíchněte injekční jehlu do levého nebo pravého hýžd'ového svalu pod úhlem 90° k pokožce.
- Pomalu povytáhněte píst zpět, abyste se přesvědčil(a), že nebyla narušena žádná céva (změňte pozici injekční jehly, pokud céva byla narušena).
- **Rovnoměrně tlačte** píst až do vyprázdnění injekční stříkačky. Vyměňte 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 ukazovákem 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 (v nádobě na ostré předměty).



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Octreotide Teva 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním:
56/467/17-C

Octreotide Teva 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním:
56/468/17-C

Octreotide Teva 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním:
56/469/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 8. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 3. 2022