

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОИЗВЕДЕНАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20240189

Разрешение № 66117 26-07-2024
BG/МА/МР -

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Октреотид Ромфарм 0,1 mg/1 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Octreotide Rompharm 0.1 mg/1 ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 100 микрограма октреотид (octreotide) (като октреотид ацетат) (as octreotide acetate)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор, свободен от видими частици.
pH: 3,8-4,5
Осмоалитет: 300-360 mOsmol /kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Облекчаване на симптомите, свързани с функционални гастро-ентеро-панкреатични (ГЕП) ендокринни тумори, напр. карциноидни тумори с белези на карциноидния синдром (вижте точка 5.1).

Октреотид Ромфарм не е противотуморна терапия и не лекува тези пациенти.

Профилактика на усложнения след операция на панкреаса.

Спешно кръвоспиране и профилактика на рецидив на кървене от гастроезофагеални варици при пациенти с цироза. Октреотид Ромфарм трябва да се използва заедно със специфично лечение като ендоскопска склеротерапия.

Лечение на аденоми на хипофизата, секретирани ТСХ:

- когато секрецията не се е нормализирала след операция и/или лъчетерапия;
- при пациенти, при които оперативното лечение е неподходящо;
- при пациенти на лъчетерапия, докато лъчетерапията действа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори

В началото дозата е 0,05 mg веднъж или два пъти дневно чрез s.c. инжекция. В зависимост от клиничния отговор, ефекта върху нивата на произведените от тумора хормони (в случаите на карциноидни тумори, върху уринната екскреция на 5-хидрокси-индол оцетна киселина) и поносимостта, дозата може постепенно да се повиши до 0,1- 0,2 mg 3 пъти дневно. По изключение, могат да се използват и по-високи дози. Поддържащите дози трябва да се определят индивидуално.



При карциноидни тумори, ако няма благоприятен отговор в рамките на 1 седмица от лечението с Октреотид Ромфарм при максималната поносима доза, лечението трябва да се преустанови.

Усложнения след операция на панкреаса

0,1 mg 3 пъти дневно, приложени чрез s.c. инжекция в продължение на 7 последователни дни, като се започне в деня на операцията, поне 1 час преди лапаротомията.

Кървящи гастроезофагеални варици

25 микрограма/час в продължение на 5 дни, като непрекъсната интравенозна (i.v.) инфузия. Октреотид Ромфарм може да се използва разреден с физиологичен разтвор.

При пациенти с цироза и кървящи гастроезофагеални варици октреотид се понася добре при продължителни интравенозни дози до 50 микрограма/час за 5 дни (вж. точка 4.9).

Лечение на аденоми на хипофизата, секретиращи ТСХ

В повечето случаи ефективната доза е 100 микрограма три пъти дневно чрез s.c. инжекция. Дозата може да се коригира според отговорите на ТСХ и хормоните на щитовидната жлеза. Необходими са поне 5 дни лечение, за да се направи оценка на ефикасността.

Приложение при пациенти в старческа възраст

Няма данни за намалена поносимост или промяна в дозовите нужди при пациенти в старческа възраст, лекувани с октреотид.

Педиатрична популация

Опитът с октреотид при деца е ограничен.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

При пациенти с чернодробна цироза полуживотът на лекарството може да се увеличи, което налага коригиране на поддържащата доза.

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

Увредената бъбречна функция не повлиява общата експозиция (AUC) на октреотид, приложен чрез s.c. инжекция, поради което не е необходимо коригиране на дозата на октреотид.

Начин на приложение

Октреотид Ромфарм може да се прилага директно чрез подкожна (s.c.) инжекция или чрез интравенозна (i.v.) инфузия, след разреждане. За допълнителни инструкции за работа и инструкции за разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Тъй като РХ-секретиращите хипофизни тумори, понякога могат да нарастват, причинявайки сериозни усложнения (напр. дефекти на зрителното поле), е важно всички пациенти да бъдат внимателно проследявани. При наличие на признаци за туморно нарастване, може да се препоръчат алтернативни процедури.

Терапевтичните ползи от понижаване на стойностите на растежния хормон (РХ) и нормализирането на концентрацията на инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1) при жени с акромегалия биха могли потенциално да възстановят фертилитета. По време на лечението с



октреотид, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6).

При пациенти лекувани с октреотид за продължителен период от време, трябва да се проследява функцията на щитовидната жлеза.

Функцията на черния дроб трябва да се следи по време на лечението с октреотид.

Събития, свързани със сърдечно-съдовата система

Съобщават се чести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата на лекарства като бета-блокери, калциеви антагонисти или лекарства за контрол на водния и електролитния баланс (вж. точка 4.5).

Съобщава се за атриовентрикуларен блок (включително пълен атриовентрикуларен блок) при пациенти, получаващи високи дози непрекъсната инфузия (100 микрограма/час) и при пациенти, получаващи октреотид чрез интравенозна болус инжекция (50 микрограма болус, последван от 50 микрограма/час непрекъсната инфузия). Поради това, максималната доза от 50 микрограма/час не трябва да се превишава (вж. точка 4.2). Сърдечната дейност на пациентите, които получават високи дози интравенозен октреотид, трябва внимателно да се проследява.

Събития, свързани с жлъчния мехур

Холелитиазата е много често събитие по време на лечение с октреотид и може да бъде свързано с холецистит и дилатация на жлъчните пътища (вж. точка 4.8). Освен това, при постмаркетингови съобщения са докладвани случаи на холангит като усложнение на холелитиаза при пациенти, приемащи октреотид. Затова се препоръчва ултразвуково изследване на жлъчния мехур преди лечението и на интервали от около 6 до 12 месеца по време на лечението с октреотид.

ГЕП ендокринни тумори

По време на лечението на ГЕП ендокринни тумори, в редки случаи е възможно постигнатият симптоматичен контрол с октреотид да се изплъзне и да се развие бърз рецидив на тежките симптоми. Ако лечението бъде спряно, симптомите може да се влошат или да се появят отново.

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагона и инсулина, октреотид може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен постпрандиалния глюкозен толеранс и в някои случаи може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хроничното приложение. Съобщава се също и за хипогликемия.

При пациенти с инсулиноми, октреотид, може да задълбочи и увеличи времетраенето на хипогликемия, поради по-голямата си мощност при инхибиране на секрецията на РХ и глюкагон, в сравнение с инсулин, и защото има по-кратко инхибиторно действие върху инсулина. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на започване на лечението с октреотид и при всяка промяна на дозата. Възможно е, значителните флуктуации в концентрацията на кръвната захар да бъдат намалени с по-малки и по-често прилагани дози.

Инсулиновите нужди на пациенти със захарен диабет тип I могат да бъдат намалени при прилагане на октреотид. При недиабетици и диабетици със захарен диабет тип II, с частично запазени инсулинови резерви, приложението на октреотид може да доведе до постпрандиално увеличение на гликемията. Поради това, се препоръчва проследяване на глюкозната регулация и антидиабетното лечение.



Езофагеални варици

Тъй като след епизоди на кървене от варици на хранопровода съществува повишен риск от развитие на инсулин-зависим диабет или от промяна на инсулиновите нужди при пациенти с предшестващ диабет, е задължително да се проследяват нивата на кръвната захар.

Реакции в мястото на приложение

В 52-седмично проучване за токсичност при плъхове, главно мъжки, е забелязана поява на саркоми в мястото на подкожно инжектиране само при най-високата доза (превишаваща около 8 пъти максималната доза при хора въз основа на телесната повърхност). Не са наблюдавани хиперпластични или неопластични лезии на мястото на подкожно инжектиране за период от 52 седмици в проучване за токсичност при кучета. Няма данни за образуване на тумори на мястото на инжектиране при пациенти, лекувани с октреотид в продължение на 15 години. Цялата налична информация към настоящия момент показва, че находките при плъхове са видово специфични и нямат значение за употребата на лекарството при хора (вж. точка 5.3).

Хранене

Октреотид може да промени абсорбцията на приетите с храната мазнини при някои пациенти.

При някои от пациентите на лечение с октреотид, са наблюдавани понижени нива на витамин В₁₂ и отклонение в теста на Шилинг. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин В₁₂ по време на терапията с Октреотид Ромфарм при пациентите, с анамнеза за недостиг на витамин В₁₂.

Панкреатична функция

При някои пациенти, получаващи терапия с октреотид за гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори, се наблюдава екзокринна панкреатична недостатъчност (ЕПН). Симптомите на ЕПН могат да включват стеаторея, кашави изпражнения, подуване на корема и загуба на тегло. При симптоматични пациенти трябва да се обмислят скрининг и подходящо лечение за ЕПН, в съответствие с клиничните ръководства.

Съдържание на натрий

Октреотид Ромфарм съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка ампула, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Може да е необходимо коригиране на дозата на някои лекарствени продукти като бета-блокери, калциеви антагонисти или средства за контрол на водния и електролитния баланс, когато се прилагат едновременно с октреотид (вж. точка 4.4).

Може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина и на антидиабетните лекарствени продукти, когато се прилагат едновременно с октреотид (вж. точка 4.4).

Установено е, че октреотид намалява чревната абсорбция на циклоспорин и забавя тази на циметидин.

Едновременното приложение на октреотид и бромокриптин увеличава бионаличността на бромокриптин.

Ограничени публикувани данни показват, че соматостатиновите аналози могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, метаболизиращи от ензимите на цитохром Р450, което може да се дължи на потискането на растежния хормон. Тъй като не може да се изключи такъв ефект на октреотид, е необходимо другите лекарства, които се метаболизират главно чрез



СУРЗА4 и имат по-малък терапевтичен индекс, да се прилагат с повишено внимание (напр. хинидин, терфенадин).

Съпътстваща употреба с радиоактивни аналози на соматостатин

Соматостатин и неговите аналози като октреотид, се свързват конкурентно със соматостатиновите рецептори и може да повлияят ефикасността на радиоактивните аналози на соматостатина.

Приложението на октреотид трябва да се избягва 24 часа преди приложението на лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид, радиофармацевтичен продукт, който се свързва към соматостатиновите рецептори.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на октреотид при бременни жени, като приблизително при една трета от случаите на бременност изходът е неизвестен. Болшинството от съобщенията са получени след постмаркетингова употреба на октреотид и повече от 50% от бременностите с експозиция са при пациенти с акромегалия. Повечето жени с експозиция на октреотид по време на първия триместър от бременността в дози, в диапазона 100-1200 микрограма/ден октреотид, приложен s.c. или 10-40 mg/месец октреотид LAR. Вродени аномалии се съобщават при около 4% от случаите на бременност, при които изходът е известен. В тези случаи не се подозира причинно-следствена връзка с приема на октреотид.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вижте точка 5.3).

Като предпазна мярка, се предпочита да се избягва употребата на Октреотид Ромфарм по време на бременност (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват екскреция на октреотид в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят по време на лечението с Октреотид Ромфарм.

Фертилитет

Не е известно дали октреотид повлиява фертилитета при хора. Установява се късен десцензус на тестисите при мъжкото потомство на женски, лекувани по време на бременността и през периода на лактация. Независимо от това, октреотид не намалява фертилитета при мъжки и женски плъхове в дози до 1 mg/kg телесна маса дневно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Октреотид Ромфарм не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, ако почувстват замаяност, астения/умора или главоболие по време на лечението с Октреотид Ромфарм.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност



Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на лечението с октреотид, включват стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, хепатобилиарни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания с прилагане на октреотид са диария, коремна болка, гадене, флатуленция, главоболие, холелитиаза, хипергликемия и констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна кал, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [ТСХ], понижен общ Т4 и понижен свободен Т4), кашави изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции, изброени в Таблица 1, са събрани в хода на клиничните изпитвания с октреотид: Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени по честота, като най-честите са първи и е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания

Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция
Чести	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, кашави изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност
Ендокринни нарушения	
Чести	Хипотиреоидизъм, тиреоидно нарушение (напр. понижен ТСХ, понижен общ Т4 и понижен свободен Т4)
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	Холелитиаза
Чести	Холецистит, жлъчна кал, хипербилирубинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипергликемия
Чести	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия
Нечести	Дехидратация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Реакции на мястото на инжектиране
Чести	Астения
Изследвания	
Чести	Повишени нива на трансаминазите.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Сърбеж, обрив, алоpecia
Респираторни нарушения	
Чести	Диспнея
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Тахикардия

Постмаркетингов опит

Спонтанно съобщените нежелани реакции, представени в Таблица 2, са съобщавани доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определят честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарството.



Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, получени от спонтанни съобщения

Нарушения на кръвта и лимфната система
Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система
Анафилаксия, алергия/реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Уртикария
Хепатобилиарни нарушения
Остър панкреатит, остър хепатит без холестаза, холестатичен хепатит, холестаза, жълтеница, холестатична жълтеница
Сърдечни нарушения
Аритмии
Изследвания
Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на гама глутамил трансфераза

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции свързани с жлъчния мехур

Соматостатиновите аналози са показали, че инхибират контрактилитета на жлъчния мехур и намаляват жлъчната секреция, което може да доведе до нарушена функция на жлъчния мехур или образуване на жлъчна кал. Образуване на жлъчни камъни е докладвано при 15 до 30% от пациентите на продължително лечение с октреотид за s.c. приложение. Честотата в общата популация (на възраст между 40 и 60 години) е от 5 до 20%. Ако се образуват жлъчни камъни, обикновено това протича асимптомно; камъните със симптоматика трябва да се лекуват или чрез дисолуционна терапия с жлъчни киселини, или оперативно.

Стомашно-чревни нарушения

В редки случаи стомашно-чревните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна непроходимост, с прогресивно раздуване на корема, силна болка в епигастриума, повишена чувствителност в корема при физикален преглед и мускулен дефанс.

Известно е, че честотата на стомашно-чревните нежелани реакции намалява с течение на времето при продължително лечение.

Появата на стомашно-чревни нежелани реакции може да бъде намалена чрез избягване на хранене около времето на s.c. приложение на октреотид, което означава инжектиране между храненията или преди лягане.

Свръхчувствителност и анафилактични реакции

Свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани по време на постмаркетинговия опит. Когато такива реакции се появят, в повечето случаи те засягат най-вече кожата, рядко устата и дихателните пътища. Съобщавани са изолирани случаи на анафилактичен шок.

Ефекти на мястото на инжектиране

Болка или чувство на парене, изтръпване или загаряване на мястото на s.c. инжекция, със зачервяване и подуване, продължаващо рядко повече от 15 минути. Локалният дискомфорт може да бъде намален, като се остави разтворът да достигне стайна температура преди инжектиране или като се инжектира по-малък обем по-концентриран разтвор.

Нарушения на метаболизма и храненето

Независимо, че количеството на отделяните в изпражненията масти може да се повиши, до момента няма данни, че дългосрочното лечение с октреотид води до хранителен дефицит поради малабсорбция.

Панкреасни ензими



В много редки случаи се съобщава за остър панкреатит в рамките на първите часове или дни след s.c. лечение с октреотид, който отзвучава при преустановяване на лечението. Освен това се съобщава за панкреатит, индуциран от холелитиаза при пациенти провеждащи дългосрочно лечение с октреотид s.c.

Сърдечни нарушения

Брадикардията е често нежелана реакция при лечение със соматостатинови аналози. При пациенти с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ, като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, ранна реполяризация, нисък волтаж, R/S транзиция, ранна прогресия на R вълната и неспецифични промени на ST-T вълната. Не е установена връзка между тези събития и приема на октреотид ацетат, тъй като много от тези пациенти са с подлежащи сърдечни заболявания (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

По време на постмаркетинговия опит са докладвани случаи на тромбоцитопения, особено по време на i.v. лечение с октреотид на пациенти с чернодробна цироза. Това състояние е обратимо след преустановяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
тел.: +3592 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за ограничен брой случаи на случайно предозиране с октреотид при възрастни и деца. При възрастни дозите варират от 2400 до 6000 микрограма/ден, приложени чрез непрекъснатата инфузия (100-250 микрограма/час) или подкожно (1500 микрограма три пъти дневно). Съобщените нежелани реакции са аритмия, хипотония, сърдечен арест, мозъчна хипоксия, панкреатит, чернодробна стеатоза, диария, слабост, летаргия, загуба на тегло, хепатомегалия и лактатна ацидоза. Съобщава се за атриовентрикуларен блок (включително пълен атриовентрикуларен блок) при пациенти, получаващи 100 микрограма/час непрекъснатата инфузия и/или октреотид чрез интравенозна болус инжекция (50 микрограма болус, последван от 50 микрограма/час непрекъснатата инфузия).

При деца дозите са в диапазона 50 -3 000 микрограма/ден, приложени чрез непрекъснатата инфузия (2,1-500 микрограма/час) или подкожно (50-100 микрограма). Единственото съобщено нежелано събитие е лека хипергликемия.

Няма съобщения за неочаквани нежелани събития при пациенти с карцином, получаващи октреотид в дози 3000 -30 000 микрограма/ден, разделени на отделни дози.

Лечението при предозирането е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Хипофизни и хипоталамични хормони и аналози, Соматостатин и аналози, АТС код: H01CB02

Октреотид е синтетично производно на октапептида на естествения соматостатин със сходни фармакологични свойства, но със значително удължено действие. Той инхибира патологично повишената секреция на растежен хормон (РХ) и продукцията на пептиди и серотонин, произведени в гастро-ентеро-панкреасната (ГЕП) ендокринна система.

При животни октреотидът е по-мощен инхибитор на освобождаването на растежен хормон, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за потискане на растежния хормон и глюкагон.

Установено е, че при здрави индивиди октреотид инхибира:

- освобождаването на РХ, стимулирано от аргинин и хипогликемията, индуцирано от физическо натоварване или инсулин,
- постпрандиално освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди на ГЕП ендокринната система и аргинин-стимулираното освобождаване на инсулин и глюкагон,
- тиреотропин-рилизинг хормон (ТРХ)- стимулираното освобождаване на тиреостимулиращ хормон (ТСХ).

За разлика от соматостатин, октреотидът инхибира секрецията на РХ преимуществено пред тази на инсулин и неговото прилагане не е последвано от хиперсекреция на хормони по типа на обратната връзка (напр. РХ при пациенти с акромегалия).

При пациенти с акромегалия октреотидът намалява плазмените нива на РХ и IGF -1. Понижение за РХ с 50% или повече се наблюдава при до 90% пациенти и понижение на серумния РХ до < 5 ng/ml може да се постигне в около половината от случаите. При повечето пациенти октреотид намалява значително клиничните симптоми на заболяването, като главоболие, оток на кожата и меките тъкани, хиперхидроза, артралгия и парестезия. При пациенти с голям аденом на хипофизата, лечението с октреотид може да доведе до намаляване на туморната маса.

При пациенти с функционални тумори на ГЕП ендокринната система, октреотидът, поради разнообразните си ендокринни действия, повлиява голям брой клинични характеристики. Наблюдава се клинично подобрене и симптоматично повлияване при пациенти, които все още имат оплаквания, свързани с тумора, независимо от предишното лечение, включително операция, емболизация на чернодробната артерия и различни видове химиотерапия, напр. стрептозоцин и 5-флуороурацил.

Ефектите на октреотид при различните видове тумори са както следва

Карциноидни тумори

Приложението на октреотид може да доведе до подобряване на симптомите, особено на зачервяването и диарията. В много случаи това се съпровожда със спад на плазмения серотонин и намалена уринна екскреция на 5 -хидроксииндол оцетната киселина.

VIPоми

Биохимичната характеристика на тези тумори представлява хиперпродукция на вазоактивен интестинален пептид (VIP). В повечето случаи приложението на октреотид води до облекчаване на тежката секреторна диария, типична за тези състояния, с последващо подобряване на качеството на живот. Това е свързано с подобрене на асоциираните електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, което позволява прекъсване на прилагането на ентералните и парентерални течности и допълнително приложение на електролити. При някои пациенти компютърната томография показва забавяне или спиране на прогресията на тумора или дори намаляване на размера на тумора, особено при чернодробните метастази. Клиничното подобрене обикновено се съпровожда с намаляване на плазмените нива на VIP, като те могат да се върнат в нормалните референтни граници.



Глюкагономи

Приложението на октреотид води в повечето случаи до значително подобрене на некролитичния мигриращ обрив, който е характерен за състоянието. Ефектът на октреотид върху състоянието на захарния диабет в лека форма, който се наблюдава често, не е изразен и като цяло не води до редукция на нуждите от инсулин или перорални хипогликемични средства. Октреотид води до подобрене по отношение на диарията и по този начин повлиява и нарушеното наддаване на тегло при засегнатите пациенти. Въпреки че приложението на октреотид често води до непосредствено намаляване на плазмените нива на глюкагон, то този спад не се поддържа при дълготрайна употреба, независимо от запазеното симптоматично подобрене.

Гастрономи /синдром на Zollinger Ellison

Терапията с инхибитори на протонната помпа или H_2 рецепторни блокери, като цяло контролира хиперсекрецията на стомашна киселина. Независимо от това, диарията, която също е водещ симптом, може да не се повлияе адекватно от инхибиторите на протонната помпа или H_2 рецепторните блокери. Октреотид може да доведе до допълнително понижаване на хиперсекрецията на стомашна киселина и свързаните с нея симптомите, включително диарията, тъй като води до потискане на повишените нива на гастрин при някои пациенти.

Инсулиноми

Приложението на октреотид води до спад в циркулиращия в кръвта имунореактивен инсулин, което обаче може да трае кратко време (около 2 часа). При пациенти с операбилни тумори октреотид може да помогне за запазване и поддържане на предоперативна нормогликемия. При пациенти с неоперабилни доброкачествени или злокачествени тумори гликемичният контрол може да се подобри без едновременно поддържане на намалено ниво на инсулин в кръвта.

Усложнения след операция на панкреаса

При пациенти, на които предстои операция на панкреаса, пери- и постоперативното приложение на октреотид намалява честота на поява на типични следоперативни усложнения (напр. панкреатична фистула, абсцес и последващ сепсис, следоперативен остър панкреатит).

Кървящи гастроезофагеални варици

При пациенти с кървящи гастроезофагеални варици, поради подлежаща чернодробна цироза, приложението на октреотид в комбинация със специфично лечение (напр. склеротерапия) е свързано с по-добър контрол на кървенето и ранните рецидиви, намаляване на необходимостта от вливания и подобряване на 5-дневната преживяемост. Въпреки че точният начин на действие на октреотид не е напълно изяснен, се предполага, че октреотид намалява спланхниковия кръвоток чрез инхибиране на вазоактивни хормони (напр. VIP, глюкагон).

Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата

Терапевтичният ефект от лечението с октреотид е наблюдаван проспективно при 21 пациенти и са обединени с тези от поредица от 37 публикувани случая. Сред 42 пациенти с оценени биохимични показатели, при 81% от пациентите ($n=34$) резултатите са задоволителни (поне 50% понижаване на ТСХ и частично понижаване на тиреоидните хормони), като при 67% ($n=28$) има нормализиране на ТСХ и тиреоидните хормони. При тези пациенти терапевтичният отговор се задържа през цялата продължителност на лечението (до 61 месеца, средно 15,7 месеца).

Относно клиничните симптоми, видимо подобрене се съобщава при 19 от 32 пациенти с клиничен хипертиреозидизъм. Намаляване на обема на тумора с повече от 20% се наблюдава при 11 случая (41%), а намаляване с повече от 50% в 4 случая (15%). Най-рано за намаляване обема на тумора е докладвано след 14 дни лечение.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно инжектиране октреотидът се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 30 минути.

Разпределение

Обемът на разпределение е 0,27 l/kg, а общият телесен клирънс 160 ml/min. Свързването с плазмените протеини е 65%. Количеството октреотид, свързан с кръвните клетки, е незначително.

Елиминиране

Елиминационният полуживот след подкожно приложение е 100 минути. След интравенозна инжекция елиминирането е двуфазно, с полуживоти от 10 и 90 минути. По-голямата част от пептида се елиминира чрез изпражненията, а приблизително 32% се екскретират непроменени в урината.

Специални популации пациенти

Нарушената бъбречна функция не повлиява общата експозиция (AUC) на октреотид, приложен като подкожна инжекция.

Капацитетът на елиминиране може да бъде намален при пациенти с чернодробна цироза, но не и при пациенти с мастна дегенерация на черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност при животни не показват особени рискове по отношение на безопасността при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни не показват наличие на тератогенни, ембрио/фетални или други репродуктивни ефекти, дължащи се на октреотид при родителска доза до 1 mg/kg/ден. Установено е известно изоставане във физиологичния растеж в поколенията на плъхове, което е било преходно и се дължи на инхибирането на РХ, вследствие на изразената фармакодинамична активност (вж. точка 4.6).

Не са провеждани специфични проучвания при ювенилни плъхове. В проучванията за пре- и постнаталното развитие, е наблюдавано забавяне на растежа и съзряване в F1 поколенията на плъхове-майки, при които е прилаган октреотид през цялата бременност и периода на лактация. Наблюдава се забавен десцензус на тестисите при мъжкото F1 поколение, но фертилитета на засегнатите F1 мъжки малки остава нормален. Освен това, наблюдаваните по-горе отклонения са били преходни и се счита, че се дължат на инхибирането на РХ.

Канцерогенност/хронична токсичност

При плъхове, получаващи октреотид ацетат в дневни дози до 1,25 mg/kg телесна маса, предимно при част от мъжките индивиди, се наблюдават фибросаркоми на мястото на поставяне на s.c. инжекция след 52, 104 и 113/116 седмици. Локални тумори възникват и при контролните плъхове, като развитието на тези тумори е свързано с нарушена фиброплазия, вследствие на продължителния ефект на дразнене на мястото на приложение, който се засилва от киселата млечна киселина/манитол, използвани като разтворител. Тази неспецифична тъканна реакция изглежда, че е характерна за плъховете. Неопластични лезии не се наблюдават нито при мишки, получаващи ежедневни s.c. инжекции октреотид в дози до 2 mg/kg в продължение на 98 седмици, нито при кучета, лекувани ежедневно с s.c. приложение на лекарството в продължение на 52 седмици.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Млечна киселина (E270)

Манитол (E421)

Натриев хидроген карбонат (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. Октреотид ацетатът не е стабилен в разтворите за тотално парентерално хранене (TPN- разтвори).

6.3 Срок на годност

24 месеца

Продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне.

Доказана е химическа и физическа стабилност по време на употреба за 24 часа при 25°C в стерилни физиологични разтвори 0,9% или стерилни разтвори на декстроза (глюкоза) 5%. Въпреки това, тъй като октреотид може да повлияе глюкозната хомеостаза, се препоръчва използването на физиологичен разтвор, вместо разтвор на декстроза.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след отваряне и след разреждане вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Продуктът е опакован в ампули от тъмно стъкло тип I, със счупващ се пръстен, с обем на напълване 1 ml.

Всяка картонена кутия съдържа 3, 5, 10 или 20 (2x10) ампули в защитна вложка от PVC фолио.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за приложение и употреба

Ампулата е предназначена само за еднократна употреба; тя трябва да се отвори точно преди приложение и всяка неизползвана част, да се изхвърли.

Подкожно приложение

Пациентите, които сами ще инжектират лекарството подкожно, трябва да получат точни указания от лекаря или медицинската сестра. За да се избегнат локални реакции, се препоръчва



разтворът да е със стайна температура преди инжектирането. Трябва да се избягват многократни инжекции през малки интервали на инжектиране, на едно и също място.

Интравенозна инфузия

Лекарствата за парентерална употреба трябва да се проверяват визуално преди инжектиране за промяна в цвета и наличие на частички в разтвора. За интравенозна инфузия продуктът трябва да се разрежи преди приложение.

За условията на съхранение след отваряне и след разреждане вижте точка 6.3.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rompharm Company S.R.L.
1A Eroilor Street, Otopeni 075100, Ilfov County, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

