

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20130207
Към Рег. №
Разрешение № B 61/M7, Mb-59159
13-06-2022
Сериен №

1. ИМЕНА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Октреотид Лиомарк 0,1 mg/ml инжекционен разтвор
Octreotide Lyomark 0,1 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула с 1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,108 – 0,117 /0,054 – 0,058 mg октреотид ацетат (octreotide acetate), съответстващ на 0,1 /0,05 mg октреотид (octreotide).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър безцветен разтвор, pH 3,9-4,2.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Симптоматичен контрол и редукция на плазмените нива на растежен хормон (GH) и IGF-1 при пациенти с **акромегалия**, които не са достатъчно контролирани с операция или лъчева терапия. Терапията с Октреотид Лиомарк е показана също и при акромегалици, неподходящи и нежелаещи да се подложат на операция или в периода, докато подейства лъчевата терапия.
- Облекчаване на симптоми, свързани с **функционални гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори**:
 - Карциноидни тумори с белези на карциноиден синдром;
 - VIP оми;
 - Глюкагономи;
 - Гастринومي/синдром на Zollinger-Ellison, обикновено заедно с приложение на инхибитори на протонната помпа или H2-антагонисти;
 - Инсулиноми, за предоперативен контрол на хипогликемия и за поддържаща терапия;
 - GRF оми.

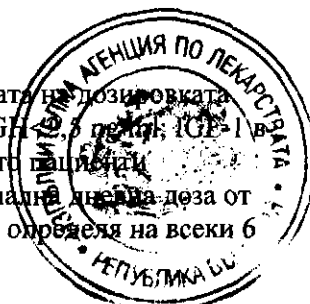
Октреотид Лиомарк няма противотуморно действие и не лекува тези пациенти.

- Контрол на **рефрактерна диария**, свързана със СПИН
- Профилактика на **усложнения след операции на панкреаса**
- Спешно **кръвоспиране и профилактика на рецидив при гастро-езофагеални варици при пациенти с цироза**. Октреотид Лиомарк трябва да се използва заедно със специфично лечение, като ендоскопска склеротерапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Акромегалия

В началото 0,05 до 0,1 mg приложени подкожно през 8 или 12 часа. Промяната на дозировката трябва да се базира на ежемесечна проверка на нивата на GH и IGF-1 (цел: GH < 5 ng/ml; IGF-1 в нормални граници) и клиничните симптоми и на поносимостта. При повечето пациенти оптималната дневна доза ще бъде 0,3 mg. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,5 mg. За пациенти на постоянна доза Октреотид Лиомарк, GH трябва да се определя на всеки 6 месеца.



Ако 3 месеца след началото на лечението с Октреотид Лиомарк не се получи значимо намаляване на нивата на GH и подобряване на клиничните симптоми, терапията трябва да бъде преустановена.

Гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори

В началото 0,05 mg веднъж или два пъти дневно приложени подкожно. В зависимост от клиничното повлияване, действието върху нивата на тумор-продуциращите хормони (в случаите на карциноидни тумори върху уринната екскреция на 5-хидрокси-индол-оцетната киселина) и върху поносимостта, дозировката може постепенно да се повиши до 0,1 – 0,2 mg 3 пъти дневно. В изключителни случаи могат да се използват по-високи дози. Поддържащите дози трябва да се определят индивидуално.

При карциноидни тумори, ако не се получи благоприятен резултат за една седмица лечение с Октреотид Лиомарк, при максимална поносима доза, лечението трябва да се преустанови.

Рефрактерна диария свързана със СПИН

Данните предполагат, че оптималната начална доза е 0,1 mg три пъти дневно, подкожно. Ако диарията не се овладее след едноседмично лечение, дозировката трябва да се титрира индивидуално до 0,25 mg три пъти дневно. Промяната на дозировката трябва да се базира на преценка на изхожданията и поносимостта.

Ако не се получи подобрение след едноседмично лечение с Октреотид Лиомарк дози от 0,25 mg 3 пъти дневно, терапията трябва да се преустанови.

Усложнения след операции на панкреаса

0,1 mg три пъти дневно, подкожно в 7 последователни дни, като се започва в деня на операцията, поне един час преди лапаротомия.

Кървящи гастро-езофагеални варици

25 микрограма/час за 5 дни в непрекъсната венозна инфузия. Октреотид Лиомарк може да се използва разреден с физиологичен разтвор.

При пациенти с цироза и с кървящи гастро-езофагеални варици Октреотид Лиомарк се понася добре в непрекъснати венозни вливания до 50 микрограма/час за 5 дни.

Приложение при пациенти в старческа възраст

Не съществуват данни за намалена поносимост или намален дозов режим при пациенти в старческа възраст, лекувани с Октреотид Лиомарк.

Приложение при деца

Опитът с Октреотид Лиомарк при деца е ограничен.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти страдащи от чернодробна цироза, полуживотът на лекарството може да се увеличи, поради което е необходимо регулиране на поддържащата доза.

Приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция

Нарушената бъбречна функция не повлиява общата експозиция (AUC) към октреотид, приложен подкожно, следователно не е необходима промяна в дозата Октреотид Лиомарк.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към октреотидили към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Тъй като GH-секретиращите хипофизни тумори понякога може да нарастват и да причиняват сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да се



мониторират внимателно. При поява на данни за увеличаване на тумора, трябва да се приложат алтернативни процедури.

Терапевтичните действия на понижаване на стойностите на растежния хормон (GH) и нормализиране на концентрацията на инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGF-1) при жени с акромегалия биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечение с октреотид жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

При пациенти получаващи лечение с октреотид за продължителен период от време трябва да се следи функцията на щитовидната жлеза.

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

Панкреатична функция:

При някои пациенти, получаващи терапия с октреотид за гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори, се наблюдава екзокринна панкреатична недостатъчност (PEI). Симптомите на PEI 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 PEI в съответствие с клиничните ръководства.

Събития свързани със сърдечно-съдовата система

Докладвани са нечести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата при лекарства като: бета-блокери, блокери на калциевите канали или лекарства за контрол на водния и електролитен баланс.

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

Събития свързани с жлъчния мехур

Установено е, че степента на поява на камъни в жлъчката при лечение с октреотид е около 15-30%. В общата популацията степента на поява е 5-20%. Затова се препоръчва ултразвуково изследване на жлъчния мехур преди лечението и на интервали от 6-12 месеца по време на лечението. Наличието на жлъчни камъни у пациенти, лекувани с октреотид е в повечето случаи безсимптомно. Тези, които предизвикват някакви усложнения трябва да се лекуват чрез разтваряне с жлъчни киселини или оперативно. Допълнителни подробности можете да получите от представителя на притежателя на разрешението за употреба в България.

ГЕП ендокринни тумори

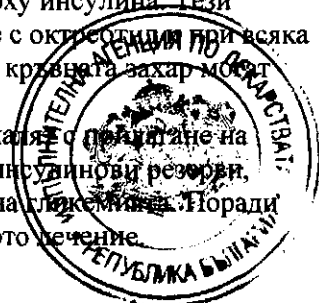
По време на лечение на гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори рядко може да се излезе внезапно от симптоматичен контрол с октреотид, с бърз рецидив на тежките симптоми.

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагона и инсулина, октреотид може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен пост-прандиалния глюкозен толеранс. Както е докладвано при пациенти, лекувани с октреотид s. c. в някои случаи, може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хронично приложение.

При пациенти с инсулиноми, октреотид може да задълбочи и увеличи времетраенето на хипогликемия, поради по-голямата си мощност при инхибиране на секрецията на GH и глюкагон в сравнение с инсулин, и защото има по-кратко инхибиторно действие върху инсулина. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно при започване на лечение с октреотид при всяка промяна на дозировката. Значителните флуктуации в концентрацията на кръвната захар могат вероятно да се намалят с по-малки и по-често прилагани дози.

Инсулиновите нужди на пациенти с тип I захарен диабет могат да се намалят с прилагане на октреотид. При недиабетици и диабетици от тип II с частично запазени инсулинови резерви, приложението на октреотид може да доведе до прандиално увеличение на гликемията. Поради това се препоръчва проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетното лечение.



Езофагеални варици

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

Реакции в мястото на приложение

При проследяване на токсичността при плъхове в продължение на 52 седмици, главно при мъжки, е забелязана поява на саркоми в мястото на подкожно инжектиране само при най-високата дозировка, (около 40 пъти над максималната доза при хора). Не са наблюдавани хиперпластични и неопластични лезии на мястото на подкожно инжектиране за период от 52 седмици при кучета. Няма данни за образуване на тумори в мястото на инжектиране при пациенти, лекувани с октреотид в продължение на 15 години. Цялата налична информация до настоящия момент показва, че откритията при плъхове са видово специфични и нямат значение за употребата на лекарството при хора.

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 тест на Шилинг извън нормата. При лечение с октреотид на пациенти с анамнеза за недостиг на витамин В₁₂, се препоръчва проследяване на нивата на витамин В₁₂.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Установено е, че октреотид намалява чревната резорбция на циклоспорин и забавя тази на симетидин.

Едновременното прилагане на октреотид и бромокриптин увеличава наличността на бромокриптин.

Ограничени публикувани данни показват, че аналозите на октреотид могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, метаболизирани от цитохром Р450 ензимите, което може да се дължи на супресията на GН. Тъй като не може да се изключи такъв ефект на октреотид, други лекарства, които главно метаболизират чрез CYP3A4 и имат по-малък терапевтичен индекс, трябва да бъдат използвани внимателно (напр. хинидин, терфенадин).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. При опита след пускане на лекарствения продукт на пазара, са съобщени данни за ограничен брой експозирани бременности при пациенти с акромегалия, като в половината от тези бременности обаче резултатът не е известен. По-голяма част от жените са подложени на прием на октреотид по време на първия триместър от бременността в дози в интервала от 100-300 микрограма/дневно октреотид подкожно или 20-30 mg/месечно октреотид. При приблизително две трети от случаите с известен изход жените са избрали да продължат лечението с октреотид по време на бременността. В по-голяма част от случаите с известен изход има съобщения за нормални новородени, както и няколко случая на спонтанни аборти по време на първия триместър и няколко индуцирани аборта.

Няма случаи на вродени аномалии или малформации причинени от употребата на октреотид в случаите, които съобщават за изхода от бременността.

Проучвания при животни показват преходно забавяне на разтежа на потомството, вероятно вследствие от специфичен ендокринен профил на изследвания вид, но няма доказателства за фетотоксичност, тератогенност или други репродуктивни ефекти.

Октреотид трябва да се предписва при бременни жени само когато ползите от лечението надвишават рисковете (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира с човешката кърма. Проучвания при животни са показали екскреция на октреотид с кърмата. По време на лечението с октреотид пациентите не трябва да кърмят.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че октреотид влияе върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Основните нежелани реакции, свързани с прилагането на октреотид са стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, жлъчно-чернодробни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често докладваните нежелани реакции при клинични проучвания с октреотид са диария, стомашна болка, гадене, флатуленция и главоболие, холелитиаза, хипергликемия и констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна утайка, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [TSH], понижен общ T4 и понижен свободен T4), редки изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

В редки случаи гастроинтестиналните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна обструкция с прогресивно раздуване на стомаха, силна болка в епигастриума, тежест в стомаха и мускулен дефанс.

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

Независимо, че количеството на отделяните в изпражненията масти нараства, няма данни, че дълготрайната употреба на октреотид води до хранителен дефицит вследствие малабсорбция.

Появата на гастроинтестинални нежелани ефекти може да се намали, като се избягва хранене около времето за подкожно приложение на октреотид, което означава инжектиране между храненията или при почивка в леглото.

В много редки случаи остър панкреатит е бил докладван в рамките на първите часове до дни от лечението с октреотид s.c. и е отзвучал след преустановяване на лечението. Освен това, иницииран от холелитиаза панкреатит е бил докладван при пациенти на дългосрочна терапия с октреотид s.c. При пациентите с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, нисък волтаж, ранна реполяризация, R/S преход, ранна прогресия на R вълната, неспецифични промени на ST-T вълната. Не е установена връзка между тези събития и октреотид ацетат, тъй като много от тези пациенти са с подлежащи сърдечни заболявания (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Изброените в Таблица 1 нежелани лекарствени реакции, са събрани по време на клинични проучвания с октреотид.

Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1000), много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения. Във всяка група по честота, нежеланите реакции са изброени по ред на намаляване на тежестта им.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции съобщени в клинични проучвания

Стомашно-чревни нарушения Гастроинтестинални нарушения	
Много чести	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция
Чести	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, редки изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията
Нарушения на нервната система	

Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност
Ендокринни нарушения	
Чести	Хипотиреозидизъм, тиреоидна дисфункция (напр, понижен TSH, понижен общ T4, и понижен свободен T4)
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	Холелитиаза
Чести	Холецистит, жлъчна утайка, хипербилирубинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипергликемия
Чести	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия
Нечести	Дехидратация
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложения	
Много чести	Болка локализирана на мястото на инжектиране
Изследвания	
Чести	Повишени стойности на трансаминазите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Сърбеж, обрив, алоpecia
Дихателни нарушения	
Чести	Диспнея
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Тахикардия

Пост-маркетингови проучвания

Описаните в Таблица 2 спонтанно съобщени нежелани лекарствени реакции, са съобщени доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определи честотата или причинно-следствените връзки с употребата на лекарството.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения

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, иктер, холестатичен иктер
Сърдечни нарушения
Аритмии
Изследвания
Повишени стойности на алкална фосфатаза, повишени стойности на гама глутамил трансфераза.

4.9. Предозиране

Съобщава се за атриовентрикуларен блок (включително пълен атриовентрикуларен блок) при пациенти, получаващи 100 микрограма/час при непрекъсната инфузия, и/или остър коронарен синдром при интравенозна болус инжекция (50 микрограма болус, последван от 50 микрограма/час непрекъсната инфузия).



Има съобщения за ограничен брой на случайно предозиране с октреотид при възрастни и деца. При възрастни дозите са в интервала от 2 400 до 6 000 микрограма/дневно октреотид, прилаган чрез продължителна инфузия (100-250 микрограма/час) или подкожно (1 500 микрограма три пъти дневно). Съобщените нежелани реакции са аритмия, хипотония, сърдечен арест, мозъчна хипоксия, панкреатит, стеатозен хепатит, диария, слабост, летаргия, загуба на тегло, хепатомегалия и лактатна ацидоза.

При деца дозите са в интервала от 50 - 3 000 микрограма/дневно приложени чрез продължителна инфузия (2,5-500 микрограма/час) или подкожно (50-100 микрограма). Единствената съобщена нежелана реакция е лека хипергликемия.

Няма съобщения за неочаквани нежелани реакции при пациенти с карцином, които получават октреотид в дози от 3 000-30 000 микрограма/дневно в отделни подкожни дози.

Лечение

Лечението при предозиране е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози; антирастежни хормони. АТС-код: H01CB02

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

При животни октреотид е по-мощен инхибитор на освобождаването на GH, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за потискане на GH и глюкагон.

Установено е, че при здрави хора октреотид инхибира:

- освобождаването на GH, стимулирано от аргинин и хипогликемията, индуцирана от физическо натоварване или инсулин;
- пост-прандиалното освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди от GEP системата и аргинин-стимулираното освобождаване на инсулин и глюкагон;
- тиреотропин-рилизинг хормон (TRH)-стимулираното освобождаване на тиреостимулиращ хормон (TSH).

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

При пациенти с **акромегалия** октреотид намалява плазмените нива на GH и IGF-1. При до 90 % от случаите се наблюдава редукция на GH (с 50% и повече) и при около половината от случаите може да се постигне редукция на серумния GH до < 5 ng/ml.

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 GEP системата** октреотид променя голям брой клинични признаци, поради разнообразните си ендокринни действия. Наблюдава се подобряване и симптоматично повлияване при пациенти, които все още имат оплаквания, свързани с тумора, независимо от предишното лечение, включително операция, емболизация на черводробната артерия и различни видове химиотерапия, напр. стрептозотоцин и 5-флуорурацил.

Ефектите на октреотид при различни видове тумори са както следва:



Карциноидни тумори: Приложението на октреотид може да доведе до подобряване на симптомите, особено 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 нормализирането на асоциираните електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, което позволява прекъсване на ентералните и парентералните течности и допълнителното приложение на електролити. При някои пациенти компютърната томография показва забавяне или спиране на прогресията на тумора или дори намаляване на размера, особено при чернодробни метастази. Клиничното подобрене обикновено се съпровожда с намаляване на плазмените нива на VIP, като те могат да се върнат в нормалните граници.

Глюкагономи: Приложението на октреотид в повечето случаи води до значително подобрене на некролитичния мигриращ обрив, който е характерен за състоянието. Действието на октреотид върху захарния диабет в лека форма, който се наблюдава често, по принцип не води до редукция на инсулиновите нужди или пероралните противодиабетни средства. Той подобрява диарията и по този начин нарушеното нарастване на тегло при тези пациенти. Въпреки че приложението на октреотид често води до непосредствено намаление на плазмените нива на глюкагон, то този спад не се поддържа при дълготрайна употреба, независимо от запазеното симптоматично подобрене.

Гастрономи/синдром на Zollinger-Ellison: Въпреки че терапията с инхибитори на протонната помпа и H_2 рецепторни блокери контролира рецидивиращите пептични язви, които се появяват при хронична гастрин-индуцирана хиперсекреция на стомашен сок, този контрол може да бъде недостатъчен. Диарията също може да бъде постоянен симптом, който не се облекчава от това лечение. Самостоятелното приложение на октреотидили в комбинация с инхибитори на протонната помпа и H_2 рецепторни антагонисти може да намали хиперсекрецията на стомашен сок и да подобри симптомите, включително диария. Могат да се облекчат също и други симптоми, които вероятно се дължат на пептидната продукция на тумора, напр. зачервяване. При някои пациенти спада плазменото ниво на гастрин.

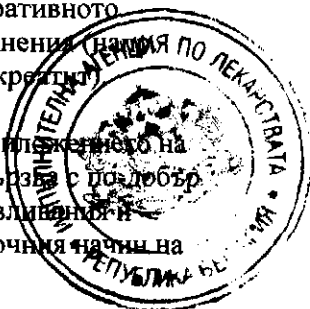
Инсулиноми: Приложението на октреотид води до намаляване на циркулиращия имунореактивен инсулин, което може да трае кратко време (около 2 часа). При пациенти с операбилни тумори октреотид може да помогне за запазване и поддържане на предоперативна нормогликемия. При пациенти с неоперабилни доброкачествени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

GRFоми: Тези редки тумори се характеризират с продукция на GH рилизинг фактор (GRF) самостоятелно или в комбинация с други активни пептиди. Октреотид намалява признаците и симптомите на произтичащата от това акромегалия. Това се дължи вероятно на инхибиране на GHF и секрецията на GH и може да последва намаление на уголемената хипофиза.

При пациенти с рефрактерни диарии, свързани със СПИН, октреотид контролира частично или цялостно изхожданията при около една трета от пациентите с диария, която не се повлиява от стандартните противоинфекциозни и/или противодиарийни лекарства.

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

При пациенти с кървящи езофагеални варици при чернодробна цироза приложението на октреотид в комбинация със специфично лечение (напр. склеротерапия) се свързва с подобрен контрол на кървенето и ранните рецидиви, намаляване на необходимостта от вливания и подобряване на 5-дневната преживяемост. Въпреки че не е изяснен напълно точния начин на



действие на октреотид, се предполага, че той намалява спланхниковия кръвоток чрез инхибиране на вазоактивни хормони (напр. VIP, глюкагон).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожна инжекция октреотид се резорбира бързо и цялостно. Пикови плазмени концентрации се достигат след 30 минути.

Разпределение

Обемът на разпределение е 0,271/kg и тоталният клирънс 160 ml/min. Свързването с плазмени протеини достига 65%. Количеството октреотид, свързано с кръвните клетки е незначително.

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране след подкожно приложение е 100 мин. След венозно приложение елиминирането е двуфазно с полуживот от 10 и 90 минути. Повечето от пептидите се елиминират чрез изпражненията, а приблизително 32% се екскретират непроменени в урината.

Особени популации пациенти

Нарушената бъбречна функция не повлиява областта под кръвната концентрационна крива (AUC) към октреотид, приложен подкожно.

Капацитетът на елиминиране може да бъде редуциран при пациенти с чернодробна цироза, но не и при пациенти със затлъстяване на черния дроб.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания на остра токсичност на октреотид при мишки показват, че при венозно приложение LD₅₀ е 72 mg/kg, а при подкожно приложение е 470 mg/kg. При плъхове LD₅₀ е определена на 18 mg/kg. октреотид ацетат е понасян добре от кучета под формата на венозен болус при прилагане на доза до 1 mg/kg.

Токсичност при многократни въвеждания

26-седмично изследване на токсичността, проведено с кучета при дози до 0,5 mg/kg два пъти дневно, показва прогресивни изменения на ацидофилните пролактин-съдържащи клетки в хипофизата. По-нататъшни изследвания показват, че те са в рамките на физиологичния обхват, очевидно без връзка с екзогенно-приложения соматостатин. Няма забележими изменения в плазмените нива на хормоните. Женски маймуни Rhesus, получили същите дози от 0,5 mg/kg два пъти дневно за 3 седмици, не развиват промени в хипофизата и нямат изменения в базалните нива на плазмените GH, пролактин или глюкоза.

Помощните вещества с кисел характер водят до възпаление и фиброплазия при повтарящи се подкожни инжекции у плъхове, но няма данни, че октреотид ацетат причинява реакции на свръхчувствителност от забавен тип, когато е инжектиран интрадермално при морски свинчета в 0,1 % p-p в 0,9% физиологичен разтвор.

Мутагенност

При проведени *in vitro* опити върху валидирани клетъчни тест-системи от бактерии и бозайници, подкожната апликация на октреотид и/или неговите метаболити не е показала мутагенен потенциал. Само при високи цитотоксични концентрации, при *in vitro* опити с клетки на Китайски хамстери V79 е била отбелязана повишена честота на хромозомни промени. При *in vitro* опити с човешки лимфоцити обаче, октреотидацетат не е довел до повишение на хромозомните аберации. При опити *in vivo* е установена кластогенна активност в костния мозък на мишки, третирани с октреотид венозно (микронуклеарен тест) и не е била наблюдавана генотоксичност у мъжки плъхове при провеждането на тест за възстановяване на ДНК в главичките на сперматозоиди. При провеждането на валидирано *in vitro* изследване при бактерии, микросферите не са показали мутагенен потенциал.

Канцерогенност/хронична токсичност



В проучвания с плъхове, на които е бил инжектиран подкожно октреотид ацетат в дневна доза до 1,25 mg/kg предимно у някои мъжки животни е била установена появата на фибросаркоми в мястото на инжектиране на 52-та, 104-та и 113/116-та седмици. Локални тумори са се появили и у контролните животни, поради което развитието им може да бъде обяснено с фиброплазията, предизвикана от продължителния дразнещ ефект в мястото на инжектиране, подсилен от носителя - млечна киселина/манитол. Тази неспецифична тъканна реакция е била характерна само за плъховете. Подобни неопластични промени не са били установени нито при мишки, третирани с дневни дози октреотид подкожно до 2 mg/kg в продължение на 98 седмици, нито при кучета, третирани с дневни подкожни дози на октреотид в продължение на 52 седмици.

При 116-седмично проучване на канцерогенността у плъхове, на които е бил прилаган октреотид подкожно, е била установена появата на ендометриални аденокарциноми, чиято честота на поява е достигнала статистически значимо ниво при най-високите дози от 1,25 mg/kg дневно. Тази находка е била придружена от повишена честота на ендометрит, намален брой на яйчниковите жълти тела, понижена честота на поява на аденоми на млечната жлеза и наличието на жлезиста и луменална дилатация на матката, сочещи наличие на хормонален дисбаланс. Наличната информация ясно показва, че появата на ендокринно-медиирани тумори при плъхове е специфична за вида и не е от значение при хората.

Репродуктивност

При прилагането на подкожни дози до 1 mg/kg дневно у женски плъхове не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на фертилитета, както и при пре-, пери- и постнаталното развитие на потомството. Наблюдаваното известно забавяне на растежа при кученца е било преходно и се дължи на инхибирането на секрецията на растежен хормон, дължащо се на силната фармакодинамична активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Млечна киселина

Натриев хидрогенкарбонат

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

42 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

При продължително съхранение да се съхранява при 2 - 8°C. Да не се замразява. Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

При ежедневно приложение ампулите могат да се съхраняват до 2 седмици при стайна температура в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. След отваряне остатъкът да се изхвърля.

6.5. Вид и съдържание на опаковките

Ампули от безцветно стъкло (тип I).

Всяка ампула съдържа по 1,0 ml инжекционен разтвор.

Всяка опаковка съдържа 5 ампули.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Октреотид 0,1 mg/ml инжекционен разтвор трябва визуално да се проверява за промяна на цвета и наличие на частици в разтвора преди да се инжектира.

Преди инжектиране разтворът трябва да се остави да достигне стайна температура.

Подкожно приложение

При подкожно приложение инжекционният разтвор не трябва да се смесва с други течности.

Пациенти, които сами ще инжектират подкожно лекарството трябва да получат точни указания от лекаря или медицинската сестра.

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

Венозни инфузии/вливания

Октреотид ацетат е физически и химически стабилен 24 часа в стерилни физиологични разтвори или стерилни разтвори на декстроза (глюкоза) 5% във вода. Тъй като октреотид може да повлияе глюкозната хомеостаза, се препоръчва да се използва физиологичен разтвор, вместо декстрозов. Разредените разтвори са физически и химически стабилни поне 24 часа при температура под 25°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва разреденият разтвор да се използва веднага. Ако не се използва веднага, за съхранението до употребата му е отговорен пациента и съхранението трябва да бъде при температура от 2°C до 8°C.

Преди прилагането му, разтворът трябва да е със стайна температура. Общото време за разтваряне, разреждане с инфузионна среда, съхранение в хладилник и крайно приложение не трябва да превишава 24 часа.

Когато трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, Октреотид Лиомарк трябва да се разрежда с физиологичен разтвор в съотношение не по-малко то 1 об:1 об и не повече от 1 об : 9 об и полученият разтвор трябва да се приложи посредством инфузионна помпа. Това може да се повтори толкова пъти, колкото е необходимо, докато се достигне предписаната продължителност на лечението.

Ампулите трябва да се отварят непосредствено преди употреба и всяко неизползвано количество да се изхвърля.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20130207

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.06.2013

Дата на последно подновяване: 24.07.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

май 2022



