

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот

Октретекс® 0,1mg/1ml раствор за инјектирање/инфузија

2. Квалитативен и квантитативен состав

Една ампула од 1 ml содржи 100 µg октреотид (како октреотид ацетат).

Експципиенси со познат ефект

Содржи помалку од 1mmol (23mg) натриум по доза, односно е „натриум-слободен“.

За целосна листа на експципиенти види дел 6.1.

3. Фармацевтска форма

Раствор за инјектирање/инфузија.

Чист, безбоен раствор.

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

За симптоматска контрола и редукција на хормон на растење (GH) и плазматско ниво на IGF-1 кај пациенти со акромегалија кои се неадекватно контролирани со операција или радиотерапија. Октретекс® е исто така индициран кај пациенти со акромегалија кои не можат или не сакаат да се подложат на хируршки зафат или во меѓу-периодот, сè додека радиотерапијата не стане целосно ефикасна.

За ублажување на симптоми поврзани со функционални ендокрини тумори на гастро-ентеро-панкреасниот систем, на пр. карциноидни тумори со карактеристики на карциноидниот синдром (види дел 5.1).

Октретекс® не е анти туморска терапија и не е лек кај овие пациенти.

Превенција од компликации при хируршки интервенции на панкреас.

Кај итни случаи за да се запре крварењето и да се заштити од повторното крвање поради гастро-езофагеални варикози кај пациенти со цироза. Октретекс® треба да се користи заедно со специфичен третман, како што е ендоскопска склеротерапија.

Лекување на аденом на хипофиза кој лачи TSH:

- кога излучувањето не се нормализира по хируршкиот зафат и/или радиотерапија;
- кај пациенти кај кои хируршката интервенција е несоодветна;
- кај зрачени пациенти, додека радиотерапијата е ефикасна.

4.2 Дозирање и начин на употреба



Дозирање

Акромегалија

Се започнува со субкутана инјекција на 0,05-0,1 mg на секој 8 или 12 часа. Прилагодувањето на дозата треба да се базира на месечна проценка на ниво на GH и IGF-1 (цел: GH < 2.5 ng/ml; и IGF-1 во нормален опсег) клиничките симптоми и од подносливоста. Кај повеќето пациенти, оптималната дневна доза ќе биде 0,3 mg. Максимална дневна доза од 1,5 mg не треба да се пречекори. Кај пациенти со стабилна доза на Октретекс[®], проценката на GH и IGF-1 треба да се прави на секои 6 месеци.

Ако не се постигне релевантно намалување на нивоата на GH и нема подобрување во клиничките симптоми во рок од 3 месеци од започнувањето со третманот со Октретекс[®], терапијата треба да се прекине.

Гастро-ентеро-панкреатични (GEP) ендокрини тумори

Се започнува со субкутана инјекција на 0,05 mg еднаш или два пати дневно. Зависно од клиничкиот одговор, ефектот на нивото на хормони произведени од туморот (во случај на карциноидни тумори, зависно од уринарната екскреција на 5-хидроксииндол оцетна киселина) и од подносливоста, дозирањето може постепено да се зголемува од 0,1 до 0,2 mg, три пати дневно. Во исклучителни околности може да бидат потребни повисоки дози. Дозите за одржување треба да се прилагодат индивидуално.

Кај карциноидни тумори, доколку нема позитивен одговор во тек на 1 недела од терапија со Октретекс[®] при максимална доза, тогаш терапијата не треба да се продолжи.

Компликации при хируршки интервенции на панкреас

0.1 mg три пати на ден субкутана инјекција за 7 последователни дена, почнувајќи од денот на операцијата, најмалку 1 час пред лапаротомија.

Крварења од гастро-езофагеални варикози

0,025 mg / час во тек на 5 дена со континуирана интравенска (i.v.) инфузија. Октретекс[®] може да се користи во разредување со физиолошки раствор.

Кај пациенти со цироза со крварења од гастро езофагеални варикози, Октретекс[®] добро се поднесува при континуирана интравенска (i.v.) доза 0,05 mg / час во тек на 5 дена.

Третман на TSH-секретирачки аденоми на хипофизата

Најчесто ефективно дозирање е 0,1 mg три пати на ден со субкутана инјекција. Дозата може да се прилагодува врз база на одговорот на TSH и тироидните хормони. Потребни се најмалку 5 дена терапија за да може да се процени ефикасноста.

Употреба кај постари пациенти

Не постојат докази за намалена подносливост или потреба од прилагодување на дозата кај постари пациенти при лечење со Октретекс[®].

Употреба кај деца



Искуството со Октретекс® кај деца е ограничено.

Употреба кај пациенти со хепатално нарушување

Кај пациенти со цироза на хепар, полуживотот на лекот може да биде зголемен, при што треба да се прилагоди дозата на одржување.

Употреба кај пациенти со бубрежно нарушување

Нарушување на бубрежната функција не влијае на вкупната експозиција (AUC) на октреотид кога се администрира субкутано, поради што не е потребно прилагодување на дозата на Октретекс®.

Начин на администрација

Октретекс® може да се администрира директно со субкутана (s.c.) инјекција или со интравенска (i.v.) инфузија после растварање. За понатамошни инструкции за чување и инструкции за растварање на лекот, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Позната преосетливост на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Општи

Туморите на хипофизата кои секретираат хормон на раст може некогаш да експандираат, предизвикувајќи сериозни компликации (на пр. дефекти во видното поле), од суштинско значење е сите пациенти внимателно да се следат. Ако се појават докази за експанзија на туморот, може да се препорачаат алтернативни процедури.

Терапевстките придобивки во намалување на нивото на хормонот на раст (GH) и нормализирање на концентрацијата на инсулин-наликувачки фактор на раст 1 (IGF-1) кај жени со акромегалија може потенцијално да ја обнови фертилноста. Жените со репродуктивен потенцијал треба да се советуваат да користат соодветна контрацепција доколку е потребно за време на третманот со октреотид (види дел 4.6).

Кај пациенти кои се на продолжен третман со октреотид треба да се следи и функцијата на тироидната жлезда.

Функцијата на хепарот треба да се следи за време на терапија со октреотид.

Кардиоваскуларни нарушувања

Пријавени се вообичаени случаи на брадикардија. Може да е потребно подесување на дозата на лекови, како што се бета блокатори, блокатори на калциум каналите или на лекови за контрола на течности и електролити (види дел 4.5).

Билијарни нарушувања



Холелитијаза е многу честа за време на третманот со Октретекс® и може да биде поврзан со холециститис и дилатација на жолчниот канал (види дел 4.8). Ултразвучно испитување на жолчното кесе пред и на 6- до 12-месечни интервали за време на терапија со Октретекс® се препорачува.

GEP ендокрини тумори

За време на третманот на GEP ендокрини тумори, може да има ретки случаи на ненадеен прекин на симптоматска контрола од Октретекс®, со брзо повторување на сериозните симптоми. Ако третманот се прекине, симптомите може да се влошат или да се повторат.

Метаболизам на глюкоза

Заради неговото инхибиторно влијание врз хормонот на раст, глукагон и инсулин, Октретекс® може да влијае врз регулацијата на глюкозата. Постпрадијална подносливост на глюкозата може да биде нарушена, во некои случаи, може да се појави состојба на перзистентна хипергликемија, поттикната од хронична администрација. Исто така забележана е хипогликемија.

Кај пациентите со инсулиноми, октреотид поради неговата моќност на инхибирање на секреција на хормонот на раст и глукагонот, повеќе во споредба со инсулинот и поради пократкиот ефект на инхибиторното влијание врз инсулинот, може да ја истакне или продолжи хипогликемијата. Овие пациенти треба внимателно да се следат за време на започнувањето на терапијата со Октретекс® и при секоја промена на дозата. Забележани промени на концентрацијата на глюкоза во крвта може да биде намалена со помала, но почесто администрирана доза.

Потребите за инсулин кај пациенти со дијабетес мелитус тип I може да биде намалена при терапија со Октретекс®. Кај не-дијабетичари и тип II дијабетичари со делумно влијание на инсулинските резерви, администрацијата на Октретекс® може да доведе до пост-прандијално зголемување на гликемијата. Затоа се препорачува да се следи толерантноста кон глюкоза и антидијабетски третман.

Езофагеални варикози

По епизоди на крварење од езофагеални варикози, постои зголемен ризик од појава на инсулин-зависен дијабет или за промена на потребите од инсулин кај пациенти со пред-постоечки дијабет, соодветно мониторирање на нивото на глюкоза во крвта е задолжително.

Реакции на местото на апликација

Во 52-неделна студија за токсичност кај стаорци, претежно кај машки, саркомите биле забележани на с.с. местото на инјектирање само со највисока доза (околу 8 пати од максималната доза на човекот врз основа на телесна површина). Не се појавени хиперпластични или неопластични лезии на местото на с.с. инјектирање во 52-неделна студија за токсичност на кучиња. Не постојат извештаи за формирање на тумор на местото на инјектирање кај пациенти третирани со Октретекс® до 15 години. Сите



достапни информации во моментот покажуваат дека наодите кај стаорци се специфични за видот и немаат значење за употребата на лекот кај луѓето (види дел 5.3).

Исхрана

Октреотид може да ја смени апсорпција на масти кај некои пациенти.

Кај некои пациенти кои се на терапија со октреотид забележано е намалување на нивото на витамин B12 и абнормални тестови на Шилинг. Поради тоа се препорачува следење на нивото на B12 кај пациенти кои примаат Октретекс® и кои имаат историја на намалување на витамин B12.

Содржина на натриум

Октретекс® содржи помалку од 1mmol (23mg) натриум за доза, всушност „натриум-слободен“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Може да биде потребно прилагодување на дозата на лекови како што се бета блокатори, инхибитори на калциумови канали или лекови кои ја контролираат рамнотежата на течности и електролити, кога истовремено се употребуваат со Октретекс® (види дел 4.4).

Може да биде потребно и приспособување на дозата на инсулин и антидијабетици кога истовремено се употребуваат со Октретекс® (види дел 4.4).

Увидено е дека Октретекс® ја намалува цревната ресорпција на циклоспорини и ја успорува ресорпцијата на циметидин.

Придружната администрација на октреотид и бромокриптин ја зголемува биорасположливоста на бромокриптин.

Ограничените објавени податоци упатуваат на тоа дека аналозите на соматостатин можат да го намалат метаболниот клиренс на соединенијата кои што се метаболизираат преку ензимите на цитохром P450, па поради тоа можат да го намалат нивото на хормонот на раст. Се додека не се исклучи овој можен ефект, лековите кои се метаболизираат преку CYP3A4 и кои што имаат мал терапевтски индекс (пр. кинидин, терфенадин) треба да се користат со посебно внимание.

4.6 Употреба за време на фертилитет, бременост и доење

Бременост

Постојат ограничени податоци за употреба на октреотид кај бремени жени (помалку од 300 исходи на бременост) и приближно кај една третина случаи на исходи на бременост се непознати. Повеќето извештаи биле примени по ставање на октреотид во промет, а повеќе од 50% од изложените бремености биле пријавени кај пациенти со акромегалија. Повеќето жени биле изложени на октреотид за време на првиот триместар од бременост на доза од 0,1 до 1,2 mg на ден Октретекс® субкутано.

Конгенитални аномалии се пријавени кај приближно 4% случаи на бременост со познат исход. Во овие случаи не постои сомнеж за поврзаност со октреотидот.

Студиите на животни не индицираат на директни или индиректни штетни ефекти на репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Како мерка на претпазливост се препорачува избегнување на употреба на Октретекс® во текот на бременоста (види дел 4.4).

Доење

Не е познато дали октреотид се излачува преку млекото при доење. Во студиите на животни докажано е излачување на октреотид во мајчиното млеко. Пациентките не треба да дојат за време на третман со Октретекс®.

Фертилитет

Не е познато дали октреотид има влијание врз плодноста на луѓето. Кај машки потомци од жени кои за време на бременоста и доењето биле третирани со октреотид е забележана појава на задоцнето спуштање на тестисите. Октреотид, меѓутоа не ја нарушува плодноста на машки и женски глувци при дози до 1 mg/kg телесна тежина на ден (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење со моторно возило и ракување со машини

Октретекс® нема или има занемарливо влијание врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини. Пациентите треба да се советуваат за претпазливост при управување со возило или машина доколку почувствуваат вртоглавица, астенија/замор или главоболка при лекување со Октретекс®.

4.8 Несакани дејства

Збирен извештај за безбедносниот профил

Најчести несакани реакции, пријавени за време на третман со октреотид, вклучуваат гастроинтестинални нарушувања, нарушувања на нервниот систем, хепатобилијарни нарушувања и метаболни и нутрициони нарушувања.

Најчести несакани реакции, пријавени за време на клиничките студии при администрација на октреотид се дијареа, абдоминална болка, наузеа, флатуленција, главоболка, холелитијаза, хипергликемија и констипација. Други чести несакани реакции се вртоглавица, локализирана болка, билијарни камења, тироидна дисфункција (пр. намалување на тироидниот стимулирачки хормон – TSH, намалување на вкупниот T4 и намалување на слободниот T4), течна столица, нарушена толеранција кон глукоза, повраќање, астенија и хипогликемија.

Табеларен приказ на несаканите реакции



Несаканите реакции на лекот, дадени во Табела 1, се собрани од клиничките студии изведени за октреотид.

Несаканите реакции на лекот (Табела 1) се подредени според честота, почнувајќи од најчестите: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); невообичаени ($\geq 1 / 1.000$, $\leq 1/100$); ретки ($\geq 1 / 10.000$, $\leq 1 / 1.000$); многу ретки ($\leq 1 / 10.000$), вклучувајќи и изолирани случаи. Во секоја група несаканите реакции се подредени со намалување на сериозноста.

Табела 1. Несакани реакции објавени во клиничките студии

Гастроинтестинални нарушувања	
Многу чести:	Дијареја, абдоминална болка, наузеа, констипација, гасови.
Чести:	Диспепсија, повраќање, абдоминална надуеност, стеатореа, течна столица, дисколорација на фецес.
Нарушувања на нервиот систем	
Многу чести:	Главоболка.
Чести:	Вртоглавица.
Ендокрини нарушувања	
Чести:	Хипотироидизам, дисфункција на тироидна жлезда (пр. намалување на TSH, намалување на вкупен T4 и намалување на слободен T4).
Хепатобилијарни нарушувања	
Многу чести:	Холелитијаза.
Чести:	Холециститис, билијарни камења, хипербилирубинемија.
Метаболни и нутрициони нарушувања	
Многу чести:	Хипергликемија.
Чести:	Хипогликемија, нарушена толеранција на глукоза, анорексија.
Невообичаени:	Дехидратација.
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	
Многу чести:	Реакции на местото на инјектирање.
Чести:	Астенија.
Испитувања	
Чести:	Покачено ниво на трансаминази.
Нарушувања на кога и поткожно ткиво	
Чести:	Пруритис, осип, алопеција.
Респираторни нарушувања	



Чести:	Диспнеја.
Срцеви нарушувања	
Чести:	Брадикардија.
Невообичаени:	Тахикардија.

Пост-маркетинг

Спонтано пријавени несакани реакции, наведени во Табела 2. се доброволно пријавени и не секогаш може со сигурност да се одреди нивната честота и поврзаност со лекот.

Табела 2. Спонтано пријавени несакани реакции на лекот

Нарушување во крвта и лимфниот систем Тромбоцитопенија.
Нарушувања на имунолошкиот систем Анафилакса, алергија/хиперсензитивни реакции.
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво Уртикарија.
Хепатобилијарни нарушувања Акутен панкреатитис, акутен хепатитис без холестаза, холестатски хепатитис, холестаза, жолтица, холестатска жолтица.
Срцеви нарушувања Аритмија.
Испитувања Покачени нивоа на алкална фосфатаза, покачени нивоа на гама глутамил трансферази.

Опис на селектирани несакани дејства

Жолчно кесе и поврзани реакции

Аналозите на соматостатин се покажале како инхибитори на контрактилноста на жолчното кесе и намалување на секрецијата на жолчката, што може да доведе до абнормалности на жолчното кесе или талог. Развојот на жолчни камења е пријавен кај 15 до 30% од долгорочните пациенти кои биле подложени на s.c. апликација на Окстрекс®. Инциденцата кај општата популација (на возраст од 40 до 60 години) е 5 до 20%. Ако се појават жолчни камења, тие обично се асимптоматски; симптоматски камења треба да се третираат или со терапија со растворање со жолчни киселини или со хирургија.

Гастроинтестинални нарушувања

Во ретки случаи, несаканите реакции од страна од страна на ГИТ можат да наликуваат на интестинална опструкција, со прогресивна абдоминална дистензија, тешка епигастрична болка, абдоминална чувствителност.

Познато е дека фреквенцијата на гастроинтестинални несакани дејства со тек на време, со континуирано лекување, се намалуваат.

Појавата на гастроинтестинални несакани дејства може да се намали доколку се избегнуваат оброци за време на субкутана администрација на Октретекс[®], да се инјектира меѓу два оброка или пред легнување.

Хиперсензитивност и анафилактички реакции

Хиперсензитивност и алергиски реакции се пријавени за време на постмаркетиншкото искуство. Кога ќе се појават, најчесто влијаат врз кожата, ретко реакции на устата и во дишните патишта. Пријавени се изолирани случаи на анафилактичен шок.

Реакции на местото на инјектирање

Болка или чувство на боцкање, трнење или печење на местото на поткожно инјектирање, следено со црвенило или отекување, ретко трае повеќе од 15 минути. Локалното чувство на непријатност може да се намали доколку пред инјектирањето се овозможи растворот да ја достигне собната температура или да се ординираат помали дози на поконцентриран раствор.

Нарушување на метаболизмот и исхраната

Исто така масните во столицата може да се зголемат, но нема податоци дека подолготрајниот третман предизвикува нутрициски дефицит што се должи на малапсорпција.

Ензими на панкреас

Многу ретко, пријавен е и акутен панкреатит во првите часови или денови после субкутана администрација на Октретекс[®], кој се повлекува со престанок на терапијата. Пријавен е и холелитијаза индуциран панкреатитис кај пациенти на долготраен третман со субкутан Октретекс[®].

Срцеви нарушувања

Брадикардија е честа несакана реакција на аналозите на соматостатин. Кај пациентите со акромегални и карциноиден синдром, забележани се ЕКГ промени, како што се пролонгирање на QT интервалот, промена на оските, рана реполаризација, низок напон, R / S транзиција, рана прогресија на R бранот и неспецифични промени на ST-T бранот. Поврзаноста на овие настани со окретретид ацетат не е утврден, бидејќи многу од овие пациенти имаат основни кардиолошки заболувања (види дел 4.4).

Тромбоцитопенија

Тромбоцитопенија е пријавена за време на постмаркетиншкото искуство, особено за време на третманот со Октретекс[®] (i.v.) кај пациенти со цироза на хепар. Ова е реверзибилно по прекин на третманот.

Пријавување на несакани ефекти

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и



Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Пријавен е ограничен број на инцидентни предозирања со октреотид кај возрасни и деца. Кај возрасни, дозите се движеле од од 2,4 – 6 mg/ден, дадени како континуирана инфузија (0,1 – 0,25 mg/час) или субкутано (1,5 mg три пати на ден). Несаканите настани кои биле пријавени се аритмија, хипотензија, срцев удар, мозочна хипоксија, панкреатитис, хепатална стеатоза, дијареја, слабост, летаргија, намалување на тежина, хепатомегалија и млечна ацидоза.

Кај деца, дозите се движат од 0,05 – 3 mg/ден, администриран какон континуирана инфузија 0.021 - 0.5 mg/час) или поткожно 0,05 – 0,1 mg). Единствено несакан ефект кој беше пријавен е блага хипергликемија.

Неочеувани несакани настани биле пријавени кај пациенти со карцином кои примале октреотид во доза од 3 – 30 mg/ден, во поделени дози, субкутано.

Лекувањето на предозирањето е симптоматско.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Соматостатин и аналози, АТС код: H01CB02

Октреотид е синтетски октапептид, дериват на природен соматостатин, со слични фармаколошки ефекти, но со занчително продолжено дејство. Тој ја инхибира патолошки зголемената секреција на хормонот на раст (GH), како и секреција на пептиди и серотонин кои се создаваат во гастро-ентеро-панкреасниот ендокрин систем.

Кај животни, октреотидот е попотентен инхибитор на GH, глукагон и ослободување на инсулин од соматостатин, со поголема селективност за супресија на GH и глукагонот.

Кај здрави лица октреотид врши инхибиција на:

- ослободување на GH, стимулирано од аргинин, физичка активност и хипогликемија предизвикана со инсулин,
- постпрандијално ослободување на инсулин, глукагон, гастрин и други пептиди во гастро-ентеро-панкреасниот ендокрин систем и ослободување на инсулин и глукагон стимулирано со аргинин,
- тиреотропин ослободувачки хормон (TRH) кој го стимулира ослободувањето на тироидно-стимулирачки хормон (TSH).

За разлика од соматостатин октреотидот првенствено ја инхибира секрецијата на GH преку инсулинот, па неговата администрација не е следена со повратно дејство на хиперсекреција на хормони (т.е. GH кај пациенти со акромегалија).



Кај пациенто со акромегалија октреотид ги намалува плазматските концентрации на GH и IGF-1. Намалувањето на GH за 50% или повеќе се јавува до 90% од пациентите и намалување на серумскиот GH до <5 ng/mL може да се постигне кај половина од случаите. Кај повеќето пациенти октреотид значително ги намалува клиничките симптоми на болеста, како што се главоболка, отекување на кожата и мекото ткиво, хиперхидроза, артралгија, парестезија. Кај пациенти со голем аденом на хипофизата, терапијата со октреотид може да резултира со намалување на масата на туморот.

Кај пациенто со функционални тумори на гастро-ентеро-панкреасниот ендокрин систем, октреотид, заради различни ендокрини ефекти, модифицира голем број на клинички карактеристики. Клиничко подобрување и симптоматски бенефити се забележани кај пациенти кои сеуште имаат симптоми како резултат на нивните тумори и покрај претходните терапии, што може да вклучи хируршка интервенција, хепатална артериска емболизација и различни хемотрапии, на пр. со стрептозоцин и 5-флуороурацил.

Ефект на октреотид кај различни типови на тумори

Карциноидни тумори

Употреба на октреотид може да резултира со подобрување на симптомите, особено на црвенилото следено со топлина и дијареја. Во голем број случаи ова е придружено со намалување на серотонин во плазма и намалување на уринарна екскреција на 5-хидроксииндол оцетна киселина.

ВИП-оми

Биохемиската карактеристика на овие тумори е зголемена продукција на вазоактивен интестинален пептид (ВИП). Во поголем број на случаи, администрацијата на октреотид резултира со ублажување на тешка секреторна дијареја, типична за оваа болест, што резултира со подобрување на квалитетот на живот. Ова е придружено со подобрување на поврзаните абнормалности на електролити, на пр. хипокалиемија, овозможувајќи повлекување на ентералната и парентералната течност и дополнување на електролитите. Кај некои пациенти, скенирањето со компјутеризирана томографија укажува на забавување или запирање на прогресија на туморот, или дури и намалување на туморот, особено на хепаталните метастази. Клиничкото подобрување обично е придружено со намалување на нивоата на ВИП во плазмата, што може да падне во нормален референтен опсег.

Глукагономи

Администрацијата на октреотид резултира во повеќето случаи во значително подобрување на некротичкиот мигрирачки осип кој е карактеристичен за состојбата. Ефектот на октреотид кај состојбата на благ дијабетес мелитус, кој често се јавува, не е изразен и генерално, не резултира со намалување на потребата за инсулин или орални антидијабетици. Октреотид доведува до подобрување на дијарејата, па поради тоа доаѓа до зголемување на телесната тежина кај овие пациенти. Иако употребата на октреотид често доведува до брзо намалување на нивото на глукагон во плазмата, ова



намалување генерално не се одржува по долготрајна употреба, наспроти континуирано подобрување на симптомите.

Гастрономи / Золингер – Елисонов синдром

Терапијата со инхибитори на протонската пумпа или со блокатори на H₂ рецептори, општо го контролира зголеменото излучување на желудачна киселина. Меѓутоа, инхибиторите на протонската пумпа и блокаторите на H₂ рецептори, може да не можат да ја подобрат дијарејата, која често е главен симптом. Октреотид може да ја намали хиперсекрецијата на желудачна киселина и да ги ублажи симптомите, вклучувајќи ја и дијарејата, кои се должат на супресија на новото на гастрин кај некои пациенти.

Инсулиноми

Употреба на октреотид предизвикува пад на циркулаторниот имунореактивен инсулин, кој е секако со кратко траење (околу 2 часа). Кај пациенти со операбилни тумори октреотид може да помогне за враќање и одржување на нормогликемија, предоперативно. Кај пациенти со иноперабилни бенигни или малигни тумори, контролата на гликемијата може да се подобри и без придружно намалување на нивото на циркулаторниот инсулин.

Компликации поврзани со операција на панкреас

Кај пациенти кои биле подложени на хируршка интервенција на панкреасот, пери и пост-оперативна администрација на октреотид ја намалува инциденцата на типични посоперативни компликации (на пр. фистула на панкреасот, апсцес и последователна сепса, постоперативен акутен панкреатит).

Крварење на гастро-езофагеални варикси

Кај пациенти со крварења на гастро-езофагеални варикози, заради цироза, Октретекс[®] администриран во комбинација со специфичен третман (на пр. склеротерапија) е поврзан со подобра контрола на крварење и рано повторно крварење, намалување на потребата од трансфузија и подобрување во 5-дневниот период. Додека прецизниот начин на дејствување на Октретекс[®] не е целосно разјаснет, се претпоставува дека Октретекс[®] го намалува протокот на крвта со инхибиција на вазо-активни хормони (на пр. ВИП, глутагон).

Третман на TSH – секретирачки аденом на хипофизата

Ефектите од третманот на Октретекс[®] беа проспективно забележани кај 21 пациент и беа собрани со серија од 37 објавени случаи. Кај 42 пациенти се евалуирани биохемиски податоци (n=34) со задоволителни резултати (барем 50% намалување на TSH и значително намалување на тироидните хормони), додека кај 67% (n=28) се забележа нормализација на TSH и тироидните хормони. Кај овие пациенти одговорот беше одржуван во текот на траење на терапијата (до 61 месец, средна вредност 15,7 месеци).

Во врска со клиничките симптоми беше забележано видливо подобрување кај 19 од 32 пациенти со клинички хипертироидизам. Намалување на волуменот на туморот за

повеќе од 20% е забележано кај 11 случаи (41%), со намалување на повеќе од 50% во 4 случаи (15%). Најрано намалување беше пријавено по 14 дена од третманот.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После субкутана инјекција на Октретекс® брзо и целосно се ресорбира. Максимална плазматска концентрација се постигнува после 30 минути.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е 0.27 L/kg., а тоталниот телесен клиренс изнесува 160 mL/min. Врзувањето на плазматските протеини е 65%. Количината на Октретекс® што се врзува за крвните клетки е занемарлива.

Елиминација

Полу-живот на елиминација после субкутана апликација е 100 минути. По интравенска инјекција, елиминацијата е бифазична, со полу-живот од 10 и 90 минути. Повеќето од пептидите се елиминираат преку фецесот, додека приближно 32% се исфрлаат непроменети преку урината.

Специфична популација

Нарушена бубрежна функција нема ефект на вкупната изложеност (AUC) на октреотид даден како субкутана инјекција.

Капацитетот на елиминација може да се намали кај пациенти со хепатална цироза, но не кај пациенти со замастен хепар.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Испитување на акутна токсичност и токсичност на повторени дози, генотоксичност, карциногеност и репродуктивна токсичност кај животни не откриваат конкретни безбедносни проблеми кај луѓето.

Репродуктивните студии спроведени на животни не покажале докази за тератогеност, ембрио/фетални или други ефекти на репродукција при парентерално дозирање на октреотид 1 mg/kg/дневно. Некоја ретардација на физиолошкиот раст беше забележана кај потомците на стаорци кои биле минливи и се припишуваат на инхибиција на GH предизвикани од прекумерна фармакодинамска активност (види дел 4.6).

Не се спроведени специфични студии кај јувенилни стаорци. Во студиите на пред и пост-наталниот развој, забележан е намален раст и созревање на F1 потомството кај женки кои примале октреотид во текот на целата бременост и во период на лактација. Задоцнето спуштање на тестисите е забележано кај машки F1 потомци, но плодноста на F1 машките младенчиња останала нормална. Горенаведените забелешки се минливи и се сметаат за последица на инхибиција на хормонот за раст.



Канцерогеност / хронична токсичност

Кај стаорци кои примале октреотид ацетат во дневни дози до 1,25 mg/kg телесна тежина, фибросаркомите биле забележани, претежно кај голем број на машки животни, при субкутано место на инјектирање по 52, 104 и 113/116 недели. Локалните тумори, исто така, се случиле кај контролните стаорци, но развојот на овие тумори бил резултат на нарушена фиброплазија од продолжен иритирачки ефекти на местото на инјектирање, засилен од киселиот (млечна киселина/манитол) растворувач. Оваа неспецифична ткивна реакција се чини дека е посебно важна за стаорци. Неопластични лезии не биле забележани ниту кај глупци кои примале дневни s.c. инјекции на Octretex® во дози до 2 mg / kg за 98 недели, или кај кучиња третирани со дневни s.c. дози на лекот за 52 недели.

6. Фармацевтски податоци

6.1. Листа на експииенси

Манитол, млечна киселина, натриум хидроген карбонат, вода за инјекции.

6.2. Инкомпатибилност

Овој лек не смее да се меша со други лекови освен со оние кои се наведени во дел 6.6. Октреотид ацетат не е стабилен во раствори за потполна парентерална исхрана.

6.3. Рок на траење

3 години.

Лекот мора да се употребува веднаш по отварање.

Разредените раствори мора да се употребуваат веднаш по подготовката.

Лекот не смее да се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.

6.4. Начин на чување

Да се чува во оригинално пакување, заради заштита од светлина.

Да се чува во фрижидер, на температура од 2°C до 8°C. Да не се замрзнува.

За условите за чување по отварање и разредување, види дел 6.3.

Да се чува подалеку од дофат на деца!

6.5. Пакување

Ампула од заштитно (фото-протективно) стакло тип I, кое содржи чист, безбоен раствор.

Кутија со 5 ампули.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали



Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со локалните законските барања.

Инструкции за користење

Ампулата е наменета само за еднократна употреба; треба да се отвори непосредно пред администрација и секој неискористен дел да биде отстранет.

Субкутана администрација

Пациенти кои треба самостојно да го администрираат лекот со s.c. инјекцијата мора да добијат прецизни упатства од лекарот или медицинската сестра.

За да се намали локалната реакција, се препорачува растворот да биде на собна температура пред да се инјектира. Треба да се избегнува повеќекратно инјектирање во кратки интервали на истата локација.

Интравенска инфузија

Парентералните лекови треба да се проверат визуелно за дисколорација и честички пред администрацијата. За интравенска инфузија лекот треба да се разреци пред администрација. Octretex[®] (окреотид ацетат) е физички и хемиски стабилен во текот на 24 часа во стерилни физиолошки солени раствори или стерилни раствори на 5% декстроza (гликоза) во вода. Сепак, бидејќи Octretex[®] може да влијае на хомеостазата на гликозата, се препорачува да се користат физиолошки солени раствори, наместо декстроza. Ако растворот не се користи одеднаш, тој треба да се складира на температура од 2-8 °C. Вкупното време за разрецивање, складирање во ладилник и искористување на растворот за инфузија не треба да надминува 24 часа.

Од микробиолошки аспект, разрециениот раствор треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето и условите за складирање пред употреба се одговорност на корисникот.

7. Носител на одобрение за ставање на лекот во промет

Аспектус Фарма ДОО Скопје, ТИРЗ Скопје 1, парцела 17, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

Име и адреса на производител

ЗАО „ФармФирма „Сотекс“, Русија, 141345, Московска Обл., Сергиево-Посадски регион, рурална зона Бережњакоско, населба Беликово.

8. Број на одобрението за ставање на лекот во промет

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет

10. Датум на ревизија на текстот: Мај, 2019 г.



