

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octreotidă Rompharm 0,1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține octreotidă 100 micrograme (sub formă de acetat de octreotidă)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

pH: 3,8-4,5

Osmolalitate: 300-360 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru ameliorarea simptomelor asociate cu tumorile endocrine gastro-entero-pancreatice funcționale (GEP), de exemplu, tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid (vezi pct. 5.1).

Octreotidă Rompharm nu reprezintă un tratament antitumoral și nu vindecă acești pacienți.

Prevenirea complicațiilor secundare chirurgiei pancreatice.

Abordarea terapeutică de urgență pentru oprirea și profilaxia reapariției hemoragiilor determinate de varicele gastro-esofagiene, la pacienții cu ciroză. Octreotidă Rompharm este utilizat în asociere cu tratamentul specific, cum este scleroterapia endoscopică.

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH:

- atunci când secreția nu a revenit la normal după intervenția chirurgicală și/sau radioterapie;
- la pacienții la care nu se poate interveni chirurgical;
- la pacienții cărora li s-a efectuat radioterapie până când aceasta devine eficientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tumori endocrine gastro-entero-pancreatice

Inițial se administrează subcutanat 0,05 mg o dată sau de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic, de efectul asupra concentrațiilor plasmatice de hormoni produși de tumoră (în caz de tumori

carcinoide, de efectul asupra excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic) și de toleranță, doza poate fi crescută treptat la 0,1 până la 0,2 mg de 3 ori pe zi. În condiții excepționale pot fi necesare doze mai mari. Dozele de întreținere trebuie ajustate individual.

În tumori carcinoide, dacă nu există răspuns benefic în decurs de 1 săptămână de tratament cu Octreotidă Rompharm la doza maximă tolerată, tratamentul nu trebuie continuat.

Complicații secundare chirurgiei pancreasului

0,1 mg de 3 ori pe zi prin injecție subcutanată, 7 zile consecutive, începând din ziua operației cu cel puțin o oră înaintea laparotomiei.

Hemoragia varicelor gastro-esofagiene

25 micrograme pe oră, 5 zile, în perfuzie intravenoasă (i.v.) continuă. Octreotidă Rompharm poate fi utilizat diluat cu ser fiziologic.

La pacienții cirofici cu hemoragie a varicelor esofagiene, Octreotidă Rompharm a fost bine tolerat la administrarea intravenoasă continuă de doze de până la 50 micrograme pe oră, timp de 5 zile (vezi pct. 4.9).

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

Doza eficace, în general, este de 100 micrograme de trei ori pe zi prin injectare subcutanată. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul TSH și al hormonilor tiroidieni. Vor fi necesare cel puțin 5 zile de tratament pentru a stabili eficacitatea.

Utilizarea la vârstnici

Nu există dovezi de reducere a toleranței sau de necesitate a modificării dozelor la pacienții vârstnici tratați cu octreotidă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Experiența cu octreotidă la copii și adolescenți este limitată.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică timpul de înjumătățire plasmatică poate crește, fiind necesară ajustarea dozei de întreținere.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Insuficiența renală nu afectează expunerea totală (ASC) la octreotidă administrată ca injecție subcutanată, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de octreotidă.

Mod de administrare

Octreotidă Rompharm poate fi administrat direct prin injectare subcutanată (s.c.) sau intravenoasă (i.v.) prin soluție perfuzabilă, după diluare. Pentru instrucțiuni suplimentare privind manipularea și instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Deoarece tumorile hipofizare care secretă hormon de creștere se pot extinde uneori, provocând complicații grave (de exemplu, deficiențe ale câmpului vizual), este esențială supravegherea atentă a

tuturor pacienților. Dacă există dovezi ale creșterii tumorii, se vor lua în considerare proceduri alternative de tratament.

Beneficiile terapeutice ale unei reduceri a concentrațiilor plasmatice ale hormonului de creștere (GH) și ale normalizării concentrației plasmatice a factorului 1 de creștere similar insulinei (IGF-1) la paciențele cu acromegalie pot consta în reparația fertilității. Paciențele cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze metode adecvate de contracepție, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu octreotidă (vezi pct. 4.6).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează un tratament prelungit cu octreotidă.

Funcția hepatică trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu octreotidă.

Evenimente cardiovasculare asociate

S-au raportat frecvent cazuri de bradicardie. Poate fi necesară ajustarea dozelor unor medicamente cum sunt beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente care controlează echilibrul hidro-electrolitic (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate blocuri atrioventriculare (inclusiv bloc atrioventricular complet) la pacienții tratați cu doze mari continue de soluție perfuzabilă (100 micrograme/oră) și la pacienții tratați cu octreotidă intravenos în bolus (50 micrograme în bolus urmat de 50 micrograme/oră perfuzie continuă). Din acest motiv, doza maximă de 50 micrograme/oră nu trebuie depășită (vezi pct. 4.2). Pacienții tratați cu doze intravenoase mari de octreotidă trebuie ținuti sub monitorizare cardiacă adecvată.

Vezica biliară și evenimente asociate

Colelitiaza este un eveniment obișnuit în timpul tratamentului cu octreotidă și poate fi asociată cu colecistita și dilatarea ductului biliar (vezi pct. 4.8). În plus, au fost raportate cazuri de colangită după punerea pe piață, ca o complicație a colelitiazei la pacienții care utilizează octreotidă. Ca urmare, se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înainte de tratament și la intervale de 6 până la 12 luni în timpul tratamentului cu octreotidă.

Tumori endocrine GEP

În tratamentul tumorilor endocrine GEP, pot apărea, rar, scăpări bruște de sub controlul simptomatic al octreotidă, cu recurența rapidă a simptomelor grave. Dacă tratamentul este întrerupt, simptomele se pot agrava sau pot recidiva.

Metabolismul glucozei

Din cauza acțiunii sale inhibitorii asupra eliberării hormonului de creștere, glucagonului și insulinei, octreotida poate afecta procesul de reglare a glicemiei. Toleranța post-prandială la glucoză poate fi afectată și, în anumite cazuri, poate să apară starea de hiperglicemie persistentă, ca rezultat al administrării cronice. De asemenea, s-a raportat hipoglicemie.

La pacienții cu insulinom, octreotida, din cauza potențialului relativ mai mare de a inhiba secreția GH și a glucagonului, decât a insulinei și, din cauza duratei mai scurte de acțiune asupra inhibării insulinei, poate crește gravitatea și prelungi durata hipoglicemiei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție la începerea tratamentului cu octreotidă și la fiecare schimbare de doză. Fluctuațiile marcate ale glicemiei pot fi reduse prin administrarea de doze mai mici, mai frecvent.

Necesarul de insulină al pacienților care utilizează tratament pentru diabet zaharat de tip 1 poate fi redus prin administrarea de octreotidă. La pacienții fără diabet zaharat și la pacienții cu diabet zaharat

de tip 2 cu rezerve de insulină parțial intacte, administrarea de octreotidă poate avea ca rezultat creșteri post-prandiale ale glicemiei. Ca urmare, se recomandă monitorizarea toleranței la glucoză și a tratamentului antidiabetic.

Varice esofagiene

Deoarece, ulterior episoadelor de hemoragie a varicelor esofagiene, există un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat insulino-dependent sau de modificări ale necesarului de insulină la pacienții cu diabet zaharat preexistent, este obligatorie monitorizarea corespunzătoare a glicemiei.

Reacții la nivelul locului de administrare

Într-un studiu de toxicitate de 52 săptămâni efectuat la șobolan, predominant la masculi, s-a observat apariția de sarcoame la locul de injectare subcutanată, numai la cea mai mare doză administrată (de aproximativ 8 ori mai mare decât doza maximă administrată la om în funcție de suprafața corporală). Într-un studiu de toxicitate de 52 săptămâni efectuat la câine, nu s-au observat leziuni hiperplazice sau neoplazice la locul de injectare subcutanată. Nu s-a raportat formarea de tumori la locurile de injectare la pacienții tratați cu octreotidă timp de până la 15 ani. Toate datele disponibile până în prezent indică faptul că datele găsite la șobolan sunt specifice speciei și nu sunt semnificative pentru utilizarea medicamentului la om (vezi pct. 5.3).

Alimentație

La unii pacienți, octreotida poate influența absorbția lipidelor din dietă.

La unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu octreotidă s-au observat concentrații scăzute ale vitaminei B12 și rezultate anormale la testele Schilling. Se recomandă monitorizarea concentrației vitaminei B12 în timpul tratamentului cu octreotidă la pacienții cu antecedente de privare de vitamină B12.

Funcția pancreatică

Insuficiența exocrină pancreatică (PEI) a fost observată la unii pacienți care au fost tratați cu octreotidă pentru tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Simptomele PEI pot include steatoree, scaune moi, balonare abdominală și pierdere în greutate. La pacienții simptomatici trebuie luate în considerare screening-ul și tratamentul adecvat pentru PEI, în conformitate cu ghidurile clinice.

Conținutul de sodiu

Octreotidă Rompharm conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu sau medicamentelor care controlează echilibrul hidro-electrolitic atunci când octreotida este administrată concomitent (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozelor de insulină și ale medicamentelor antidiabetice atunci când octreotida este administrată concomitent (vezi pct. 4.4).

S-a observat că octreotidă reduce absorbția intestinală a ciclosporinei și o întârzie pe cea a cimetidinei.

Administrarea concomitentă de octreotidă și bromocriptină crește biodisponibilitatea bromocriptinei.

Date publicate limitate indică faptul că analogii de somatostatină pot scădea clearance-ul metabolic al compușilor cunoscuți ca fiind metabolizați prin intermediul enzimelor citocromului P450, prin supresia hormonului de creștere. Deoarece nu poate fi exclus faptul că octreotida poate avea acest efect, alte medicamente metabolizate în principal de către CYP3A4 și care au un indice terapeutic scăzut trebuie utilizate cu precauție (de exemplu, chinidina, terfenadina).

Utilizarea concomitentă cu analogii radioactivi ai somatostatinei

Somatostatina și analogii săi, cum ar fi octreotida, se leagă competitiv de receptorii somatostatinei și pot interfera cu eficacitatea analogilor radioactivi ai somatostatinei.

Administrarea de octreotidă trebuie evitată cu 24 de ore înainte de administrarea de oxodotreotidă de Lutetiu (^{177}Lu), un medicament radiofarmaceutic care se leagă de receptorii somatostatinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea octreotidei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de sarcini), iar, la aproximativ o treime din cazuri, nu se cunosc rezultatele sarcinilor. Majoritatea raportărilor au fost primite în perioada după punerea pe piață a octreotidei și peste 50% dintre sarcinile cu expunere au fost raportate la paciente cu acromegalie. Majoritatea femeilor au fost expuse la octreotidă în primul trimestru de sarcină, cu doze variind între 100-1200 micrograme/zi de octreotidă s.c. sau 10-40 mg/lună de octreotidă LAR. Au fost raportate anomalii congenitale la aproximativ 4% dintre sarcinile cu rezultat cunoscut. În aceste cazuri nu se suspectează nicio relație cauzală cu octreotida.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Octreotidă Rompharm în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă octreotida se elimină în laptele matern uman. Studiile la animale au evidențiat eliminarea octreotidei în laptele matern. Pacientele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Octreotidă Rompharm.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă octreotida are efecte asupra fertilității umane. S-a identificat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi ai mamiferelor tratate în timpul sarcinii și alăptării. Cu toate acestea, octreotida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi și femele la doze de până la 1 mg/kg corp pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Octreotidă Rompharm nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă amețeli, astenie/fatigabilitate sau cefalee în timpul tratamentului cu Octreotidă Rompharm.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu octreotidă includ tulburări gastro-intestinale, tulburări ale sistemului nervos, tulburări hepatobiliare și tulburări metabolice și de nutriție.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice în care s-a administrat octreotidă au fost diaree, dureri abdominale, greață, flatulență, cefalee, colelitiază, hiperglicemie și constipație. Alte reacții adverse raportate frecvent au fost amețeli, durere localizată, sediment biliar, disfuncție tiroidiană (de exemplu, concentrație scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană [TSH], concentrație scăzută a hormonului T4 total și concentrație scăzută a fracției libere a hormonului T4), scaune moi, toleranță redusă la glucoză, vărsături, astenie și hipoglicemie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1, au fost acumulate din studiile clinice cu octreotidă: Reacțiile adverse la medicament (Tabelul 1) sunt ordonate în funcție de frecvență, întâi cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$), incluzând cazuri izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament raportate în studiile clinice

Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, durere abdominală, greață, constipație, flatulență.
Frecvente	Dispepsie, vărsături, balonare abdominală, steatoree, scaune moi, scaune decolorate.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee.
Frecvente	Amețeli.
Tulburări endocrine	
Frecvente	Hipotiroidism, tulburare tiroidiană (de exemplu, TSH scăzut, T4 total scăzut și fracția liberă a hormonului T4 scăzută).
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	Colelitiază.
Frecvente	Colecistită, sediment biliar, hiperbilirubinemie.
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Hiperglicemie.
Frecvente	Hipoglicemie, toleranță redusă la glucoză, anorexie.
Mai puțin frecvente	Deshidratare.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare.
Frecvente	Astenie.
Investigații diagnostice	
Frecvente	Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, alopecie.
Tulburări respiratorii	
Frecvente	Dispnee.
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie.
Mai puțin frecvente:	Tahicardie.

Date de după punerea pe piață

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse raportate spontan și voluntar și nu este întotdeauna posibil să se stabilească cu certitudine frecvența acestora sau relația cauzală cu expunerea la medicament.

Tabelul 2 Reacții adverse la medicament derivate din raportări spontane

Tulburări ale sistemului circulator și limfatic
Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar
Anafilaxie, alergii/reacții de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Urticarie
Tulburări hepatobiliare
Pancreatită acută, hepatită acută fără colestază, hepatită colestatică; colestază, icter, icter colestatic
Tulburări cardiace
Aritmii
Investigații diagnostice
Concentrații plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline, concentrații plasmatice crescute ale gamma glutamil transferazei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Vezica biliară și reacții asociate

S-a arătat că analogii de somatostatina inhibă contractilitatea vezicii biliare și reduc secreția de bilă, ceea ce poate duce la anomalii ale vezicii biliare sau sedimente. Formarea calculilor biliari a fost raportată la 15 până la 30% dintre pacienții care au primit pe termen lung octreotidă administrată subcutanat. Incidența în rândul populației generale (cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 ani) este de 5 până la 20%. Prezența calculilor biliari la pacienții tratați cu octreotidă este în mare parte asimptomatică; calculii simptomatici trebuie tratați fie prin terapie de dizolvare cu acizi biliari, fie prin chirurgie.

Tulburări gastro-intestinale

În cazuri rare, reacțiile adverse gastro-intestinale pot simula obstrucția intestinală acută, cu distensie abdominală progresivă, dureri epigastrice severe, dureri și rigiditate musculară abdominală.

Se cunoaște faptul că frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale scade în timp odată cu continuarea tratamentului.

Riscul apariției reacțiilor adverse gastro-intestinale poate fi redus prin evitarea meselor în apropierea momentului administrării injectiei subcutanate de octreotidă, și anume prin injectarea medicamentului între mese sau înainte de a merge la culcare.

Hipersensibilitate și reacții anafilactice

Au fost raportate reacții alergice și hipersensibilitate în timpul perioadei de după punerea pe piață. Când acestea apar, ele afectează în cea mai mare parte pielea, rareori cavitatea bucală și căile respiratorii. S-au raportat cazuri izolate de șoc anafilactic.

Reacții la locul injectării

Reacțiile adverse la locul injectării s.c., durere sau senzație de înțepături, furnicături sau arsură, cu hiperemie și edem, rar durează mai mult de 15 minute. Disconfortul local poate fi redus permițând soluției injectabile să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare sau injectând un volum mai mic utilizând o soluție mai concentrată.

Tulburări metabolice și de nutriție

Deși excreția fecală de grăsimi poate crește, până în prezent nu există dovada că tratamentul de lungă durată cu octreotidă a dus la deficiențe nutriționale prin malabsorbție.

Enzime pancreatice

În cazuri foarte rare, s-a raportat pancreatită acută în primele ore sau zile ale tratamentului s.c. cu octreotidă și a dispărut prin întreruperea administrării medicamentului. În plus, s-a raportat pancreatita indusă de colelitiază la pacienții care utilizează tratament s.c. de lungă durată cu octreotidă.

Tulburări cardiace

Bradycardia este o reacție adversă obișnuită cu analogii de somatostatină.

S-au observat, atât la pacienții cu acromegalie, cât și la cei cu sindrom carcinoid, modificări ale ECG, cum sunt prelungirea intervalului QT, deplasări ale axelor, repolarizare precoce, voltaj scăzut, tranziție R/S, progresie precoce a undelor R și modificări nespecifice ale undelor ST-T. Nu a fost stabilită relația dintre aceste evenimente și acetatul de octreotidă deoarece mulți dintre acești pacienți au afecțiuni cardiace pre-existente (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenia

Trombocitopenia a fost raportată în timpul experienței după punerea pe piață, în special în timpul tratamentului cu octreotidă (i.v.) la pacienții cu ciroză hepatică. Acest lucru este reversibil după întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

A fost raportat un număr limitat de supradozaje accidentale cu octreotidă la adulți și copii. La adulți, dozele au variat între 2400 și 6000 micrograme/zi, administrate prin perfuzie continuă (100-250 micrograme/oră) sau subcutanat (1500 micrograme de trei ori pe zi). Reacțiile adverse raportate au fost aritmie, hipotensiune arterială, stop cardiac, hipoxie cerebrală, pancreatită, steatoză hepatică, diaree, slăbiciune, letargie, pierdere în greutate, hepatomegalie și acidoză lactică. Au fost raportate blocuri atrioventriculare (inclusiv bloc atrioventricular complet) la pacienții tratați cu 100 micrograme/oră perfuzie continuă și/sau octreotidă intravenos în bolus (50 micrograme în bolus urmat de 50 micrograme/oră perfuzie continuă).

La copii, dozele au variat între 50 și 3000 micrograme/zi administrate prin perfuzie continuă (2,1-500 micrograme/oră) sau subcutanat (50-100 micrograme). Singura reacție adversă raportată a fost hiperglicemie ușoară.

Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat octreotidă în doze de 3000-30000 micrograme/zi în doze divizate, administrate subcutanat.

Tratamentul supradozajului este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni hipotalamici. Somatostatina și substanțe analoge, codul ATC: H01CB02

Octreotida este un derivat octapeptidic sintetic al somatostatinei naturale, cu efecte farmacologice similare, dar cu durată de acțiune considerabil mai lungă. Inhibă secreția patologic crescută a hormonului de creștere (GH) și a peptidelor și serotoninei produse de către sistemul endocrin GEP.

La animale, octreotida este un inhibitor al eliberării hormonului de creștere, al glucagonului și al insulinei, mai puternic decât somatostatina, cu o mai mare selectivitate pentru suprimarea hormonului de creștere și glucagonului.

La subiecții sănătoși, s-a dovedit că octreotidă inhibă:

- eliberarea hormonului de creștere (GH) stimulată de arginină, efort fizic și hipoglicemie provocată de insulină,
- eliberarea postprandială de insulină, glucagon, gastrină, alte peptide ale sistemului endocrin GEP și eliberarea de insulină și glucagon stimulată de arginină,
- eliberarea de hormon stimulator al tiroidei (TSH) stimulată de hormonul care eliberează tireotropina (TRH).

Spre deosebire de somatostatina, octreotida inhibă secreția GH preferențial față de insulină și administrarea de octreotidă nu este urmată de un efect de rebound de hipersecreție hormonală (adică a GH la pacienții cu acromegalie).

La pacienții cu acromegalie, octreotida scade concentrațiile plasmatice ale GH și IGF-1. La până la 90% dintre pacienți se remarcă o reducere a GH de 50%, sau peste, iar la circa jumătate din cazuri se poate obține o reducere a GH plasmatic <5 ng/ml. La majoritatea pacienților, octreotidă reduce semnificativ simptomele clinice ale bolii, cum sunt cefaleea, edem cutanat și al țesuturilor moi, hiperhidroză, artralgie, parestezia. La pacienții cu adenom hipofizar mare, tratamentul cu octreotidă poate avea ca rezultat o oarecare scădere în volum a țesutului tumoral.

La pacienții cu tumori funcționale ale sistemului endocrin GEP, octreotida, datorită efectelor endocrine diverse, modifică diferite caracteristici clinice. Apare o ameliorare clinică și beneficiu simptomatic la pacienții care încă prezintă simptome legate de tumorile lor, în ciuda tratamentelor anterioare care pot include intervenții chirurgicale, embolizare arterială hepatică și diverse chimioterapice, de exemplu streptozocină și 5-fluorouracil.

Efectele octreotidei în diferite tipuri de tumori sunt următoarele

Tumori carcinoide

Administrarea de octreotidă poate avea ca rezultat ameliorarea simptomelor, în special a eritemului facial și a diareei. În multe cazuri, apare și o scădere a serotoninei plasmatice și reducerea excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic.

VIPoame

Caracteristica biochimică a acestor tumori este supraproducția de peptid intestinal vasoactiv (VIP). În majoritatea cazurilor, administrarea de octreotidă are ca rezultat ameliorarea diareei secretorii severe caracteristică acestor cazuri, cu o ameliorare evidentă a calității vieții. Apare, de asemenea, o ameliorare a anomaliilor electrolitice asociate, de exemplu, hipopotasemie, permițând întreruperea suplimentării hidroelectrolitice enterale și parenterale. La unii pacienți, tomografia computerizată sugerează o încetinire sau oprire a progresiei tumorii sau chiar reducerea volumului tumorii, în special a metastazelor hepatice. Ameliorarea clinică este, de obicei, însoțită de o reducere a concentrațiilor plasmatice de VIP, care pot scădea până la încadrare în limitele normale.

Glucagonoame

Administrarea de octreotidă are ca rezultat, în majoritatea cazurilor ameliorarea substanțială a eritemului necrolitic migrator caracteristic. Efectul octreotidă asupra diabetului zaharat ușor, asociat frecvent, nu este semnificativ și, în general, nu are ca rezultat reducerea nevoii de insulină sau hipoglicemiantelor orale. Octreotida produce la pacienții afectați ameliorarea diareei și creșterea în greutate. Deși administrarea de octreotidă duce adesea la o reducere imediată a concentrațiilor plasmatice de glucagon, în general, această reducere nu se menține pe o perioadă lungă de tratament, în ciuda unei continue ameliorări simptomatice.

Gastrinoame/Sindrom Zollinger-Ellison

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante selective ale receptorilor H₂ ține sub control hipersecreția gastrică, în general. Cu toate acestea, este posibil ca diareea, care este un simptom predominant, să nu fie ameliorată de administrarea de inhibitori ai pompei de protoni sau de medicamente care blochează receptorii H₂. Octreotida poate contribui la scăderea în continuare a hipersecreției de acid gastric și la ameliorarea simptomelor, inclusiv diaree, deoarece, la unii pacienți, asigură supresia concentrațiilor plasmatice crescute ale gastrinei.

Insulinoame

Administrarea de octreotidă produce o scădere a insulinei imunoreactive în circulație, care poate fi, cu toate acestea, de scurtă durată (circa 2 ore). La pacienții cu tumori operabile, octreotida poate determina restabilirea și menținerea preoperatorie a glicemiei normale. La pacienții cu tumori neoperabile benigne sau maligne, controlul glicemiei poate fi ameliorat, fără o reducere susținută și concomitentă a concentrațiilor de insulină în circulație.

Complicații secundare chirurgiei pancreasului

La pacienții supuși chirurgiei pancreatice, administrarea pre- și postoperatorie de octreotidă scade incidența complicațiilor postoperatorii caracteristice (de exemplu, fistule, abcese pancreatice și septicemie consecutivă, pancreatită acută postoperatorie).

Varice gastro-esofagiene care sângerează

La pacienții care prezintă hemoragii ale varicelor gastro-esofagiene din cauza cirozei hepatice, administrarea de octreotidă în asociere cu tratamentul specific (de exemplu, scleroterapia) este asociată cu un control mai bun al hemoragiei și al eventualelor recăderi precoce, reducerea necesarului de transfuzie și îmbunătățirea ratei de supraviețuire după 5 zile. Deoarece modul precis de acțiune al octreotidei nu a fost complet elucidat, se presupune că octreotida reduce fluxul sanguin splanhnic prin inhibarea hormonilor vasoactivi (de exemplu, VIP, glucagon).

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

Efectele tratamentului cu octreotidă au fost observate prospectiv la 21 pacienți și centralizate împreună cu o serie de 37 cazuri publicate. În rândul celor 42 pacienți cu date biochimice evaluabile, 81% dintre pacienți (n=34) au avut rezultate satisfăcătoare (o reducere de minimum 50% a TSH și o reducere substanțială a hormonilor tiroidieni), în timp ce 67% (n=28) au prezentat normalizarea TSH și a hormonilor tiroidieni. La acești pacienți, răspunsul a fost menținut pe întreaga durată a tratamentului (până la 61 luni, în medie, 15,7 luni).

În ceea ce privește simptomele clinice, a fost raportată o evoluție favorabilă clară la 19 dintre 32 pacienți cu hipertiroidism clinic. A fost observată o reducere mai mare de 20% a volumului

adenomului la 11 cazuri (41%), cu o reducere mai mare de 50% în 4 cazuri (15%). Cea mai rapidă reducere a fost raportată după 14 zile de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectare subcutanată, octreotida este absorbită rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în interval de 30 minute.

Distribuție

Volumul de distribuție este de 0,27 l/kg, iar clearance-ul total este de 160 ml/min. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 65%. Cantitatea de octreotidă legată de celulele sanguine este neglijabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea subcutanată este de 100 de minute. După injectare intravenoasă, eliminarea are loc bifazic, cu perioade de înjumătățire plasmatică de 10 și 90 de minute. Cea mai mare parte a peptidei este eliminată prin materiile fecale, în timp ce aproximativ 32% este excretată nemodificată pe cale urinară.

Grupe speciale de pacienți

Diminuarea funcției renale nu afectează expunerea totală la octreotidă (ASC) administrată ca injecție subcutanată.

Capacitatea de eliminare poate fi redusă la pacienți cu ciroză hepatică, dar nu la pacienți cu steatoză hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută și toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la animale, nu au evidențiat aspecte specifice de siguranță pentru om.

Studiile privind funcția de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene, embriofetale sau alte efecte asupra funcției de reproducere, cauzate de octreotidă administrată parenteral în doze de până la 1 mg/kg și zi. S-a observat o anumită întârziere a dezvoltării fiziologice la puii de șobolan, întârziere care a fost tranzitorie și atribuită inhibării GH cauzate de activitatea farmacodinamică excesivă (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii specifice la puii de șobolan. În studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală, s-au observat o dezvoltare și maturizare întârziate la puii F1 ai femelelor cărora li s-a administrat octreotidă în perioada de gestație și alăptare. S-a observat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi F1, cu toate acestea, fertilitatea puilor masculi F1 afectați a rămas normală. Astfel, observațiile de mai sus au fost tranzitorii și considerate o consecință a inhibării GH.

Carcinogenitate/toxicitate cronică

La șobolanii cărora li s-a administrat acetat de octreotidă în doze zilnice de până la 1,25 mg/kg corp, au fost observate fibrosarcoame, cu precădere, la un număr de masculi, la locul de injectare, după 52, 104 și 113/116 săptămâni. De asemenea, au apărut tumori locale la șobolanii de control, cu toate acestea, dezvoltarea acestor tumori a fost atribuită fibroplaziei determinate de efectele iritante susținute de la locurile de injectare, intensificate de acidul lactic/manitol. Această reacție tisulară nespecifică pare să fie caracteristică șobolanilor. Nu au fost observate leziuni neoplazice la șoarecii cărora li s-a administrat injecții subcutanate zilnice cu octreotidă, la doze de până la 2 mg/kg, timp de 98 săptămâni sau la câinii tratați cu doze zilnice subcutanate de medicament timp de 52 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid lactic (E270)
Manitol (E421)
Hidrogenocarbonat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Acetatul de octreotidă nu este stabil în soluțiile pentru Alimentație Parenterală Totală (TPN).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25°C în soluții sterile saline 0,9% sau soluții sterile de dextroză (glucoză) 5%. Cu toate acestea, deoarece octreotida poate afecta homeostazia glucozei, se recomandă utilizarea soluțiilor saline în loc de dextroză.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Medicamentul este ambalat în fiole din sticlă brună, tip I, prevăzute cu inel de rupere, cu o capacitate de 1 ml.

Fiecare cutie conține 3, 5, 10 sau 20 (2x10) fiole în suport protector din PVC.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Fiolele sunt destinate pentru utilizare unică; trebuie deschise doar înaintea administrării și orice cantitate rămasă neutilizată trebuie eliminată în mod corespunzător.

Administrarea subcutanată

Pacienții care își administrează singuri medicamentul prin injecție subcutanată trebuie să primească indicații precise de la medic sau asistenta medicală. Pentru a reduce disconfortul local, se recomandă ca soluția să fie la temperatura camerei înainte de a fi injectată. Trebuie evitate mai multe injectări la intervale scurte în același loc.

Administrare intravenoasă

Medicamentele care trebuie administrate parenteral trebuie verificate vizual pentru a observa eventualele modificări de culoare sau formare de particule înainte de administrare. Pentru perfuzia intravenoasă medicamentul trebuie diluat înainte de administrare.

Pentru condițiile de depozitare după deschidere și după diluare, consultați pct. 6.3.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15506/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024