

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oktreotid Kabi 0,05 mg/ml raztopina za injiciranje
Oktreotid Kabi 0,1 mg/ml raztopina za injiciranje
Oktreotid Kabi 0,5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

0,05 mg/ml: ena viala z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje oktreotidijev acetat v količini, ki ustreza 0,05 mg oktreotida.

0,1 mg/ml: ena viala z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje oktreotidijev acetat v količini, ki ustreza 0,1 mg oktreotida.

0,5 mg/ml: ena viala z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje oktreotidijev acetat v količini, ki ustreza 0,5 mg oktreotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.
Bistra, brezbarvna do rahlo rjavkasta raztopina.
pH raztopine: 3,9–4,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Obvladovanje simptomov in zniževanje koncentracije ravnega hormona in insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) v plazmi pri bolnikih z akromegalijo, pri katerih kirurško zdravljenje ali radioterapija ne zadoščata za obvladovanje bolezni. Uporaba zdravila Oktreotid Kabi je indicirana tudi pri bolnikih z akromegalijo, ki niso sposobni za kirurški poseg ali ga ne želijo, in v vmesnem obdobju, dokler zdravljenje z radioterapijo ne doseže polne učinkovitosti.

Lajšanje simptomov, povezanih s funkcionalnimi gastro-entero-pankreatičnimi (GEP) endokrinimi tumorji, na primer pri karcinoidnih tumorjih z značilnostmi karcinoidnega sindroma (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Oktreotid Kabi ne deluje protitumorsko in tem bolnikom ne omogoča ozdravitve.

Preprečevanje zapletov po kirurškem posegu na trebušni slinavki.

Urgentno ukrepanje za zaustavitev krvavitve in preprečevanje ponovne krvavitve iz varic v želodcu in požiralniku pri bolnikih s cirozo. Zdravilo Oktreotid Kabi je treba uporabljati v kombinaciji s specifičnim zdravljenjem, kot je endoskopska skleroterapija.

Zdravljenje pri hipofiznih adenomih, ki izločajo tirotropin (TSH):

- kadar se izločanje ni normaliziralo po kirurškem posegu in/ali radioterapiji;
- pri bolnikih, pri katerih kirurški poseg ni primeren;
- pri bolnikih, ki se zdravijo z radioterapijo, dokler ni dosežena učinkovitost radioterapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Akromegalija

Začetni odmerek je 0,05 do 0,1 mg s subkutano (s.c.) injekcijo na 8 ali 12 ur. Prilagoditev odmerjanja naj temelji na mesečnih meritvah koncentracij ravnega hormona in IGF-1 (ciljni vrednosti: rastni hormon < 2,5 ng/ml, IGF-1 v normalnem območju), kliničnih simptomih in prenašanju zdravila. Pri večini bolnikov je optimalni dnevni odmerek 0,3 mg. Največji dnevni odmerek, ki se ga ne sme preseči, je 1,5 mg. Bolnikom na stabilnem odmerku oktreotida je treba določiti koncentracijo ravnega hormona vsakih 6 mesecev.

Če v 3 mesecih po začetku zdravljenja z oktrotidom ne pride do ustreznega znižanja koncentracije ravnega hormona in izboljšanja kliničnih simptomov, je treba zdravljenje prekiniti.

Gastro-entero-pankreatični endokrini tumorji

Začetni odmerek je 0,05 mg enkrat ali dvakrat na dan s subkutano injekcijo. Glede na klinični odziv, učinek na koncentracijo hormonov, ki nastajajo v tumorju (v primeru karcinoidnih tumorjev glede na izločanje 5-hidroksiindol očetne kisline v urinu) in od prenašanja zdravila je mogoče odmerek postopoma zviševati na 0,1 do 0,2 mg trikrat na dan. V izjemnih okoliščinah so lahko potrebni višji odmerki. Vzdrževalne odmerke je treba prilagoditi posameznemu bolniku.

Če v primeru karcinoidnega tumorja ne pride do ugodnega odziva v enem tednu zdravljenja z najvišjim odmerkom oktreotida, ki ga bolnik prenaša, se z zdravljenjem ne sme nadaljevati.

Zapleti po kirurškem posegu na trebušni slinavki

Odmerek je 0,1 mg trikrat na dan s subkutano injekcijo 7 zaporednih dni; zdravljenje je treba začeti na dan kirurškega posega, vsaj 1 uro pred laparotomijo.

Krvaveče varice v želodcu in požiralniku

Odmerek je 25 mikrogramov/uro 5 dni z neprekinjeno intravensko (i.v.) infuzijo. Zdravilo Oktreotid Kabi se lahko daje razredčeno s fiziološko raztopino.

Bolniki s cirozo in krvavečimi varicami v želodcu in požiralniku so dobro prenašali oktreotid, prejet v obliki neprekinjene intravenske infuzije v odmerkih do 50 mikrogramov/uro 5 dni.

Zdravljenje pri hipofiznih adenomih, ki izločajo TSH

V splošnem je najučinkovitejše odmerjanje 100 mikrogramov trikrat na dan s subkutano injekcijo. Odmerke je mogoče prilagajati glede na odziv TSH in hormonov ščitnice. Za oceno učinkovitosti je potrebnih najmanj 5 dni zdravljenja.

Uporaba pri starejših

Ni dokazov, da bi starejši bolniki oktreotid prenašali slabše ali potrebovali drugačno odmerjanje kot drugi bolniki.

Uporaba pri otrocih

Izkušenj z uporabo oktreotida pri otrocih je malo.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z jetrno cirozo se lahko razpolovni čas zdravila podaljša, zaradi česar je morda treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Okvarjeno delovanje ledvic ni vplivalo na celotno izpostavljenost (AUC) subkutano injiciranemu oktreotidu, zato odmerjanja zdravila Oktreotid Kabi ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Ker se hipofizni tumorji, ki izločajo rastni hormon, lahko povečajo in povzročijo resne zaplete (npr. izpade vidnega polja), je treba bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki povečanja tumorja, je priporočljivo uvesti druge možnosti zdravljenja.

Terapevtske koristi zmanjšanja koncentracije ravnega hormona (GH) in normalizacije koncentracije insulinu podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1) lahko bolnicam z akromegalijo povrnejo plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z oktreotidom uporabljajo ustrezno kontracepcijo, če je potrebno (glejte poglavje 4.6).

Bolnikom, ki se z oktreotidom zdravijo daljši čas, je treba spremljati delovanje ščitnice.

Med zdravljenjem z oktreotidom je treba spremljati delovanje jeter.

S srcem in žiljem povezani dogodki

Pogosto so poročali o pojavu bradikardije. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravil, kakršna so antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali snovi, ki uravnavajo ravnovesje tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.5).

Z žolčnikom povezani dogodki

Oktreotid zavira izločanje holecistokinina, kar zmanjšuje kontraktilnost žolčnika in poveča tveganje za nastanek žolčnih kamnov in peska. Ocenjujejo, da je pogostnost nastajanja žolčnih kamnov pri zdravljenju z oktreotidom med 15 in 30 %. Pogostnost v splošni populaciji je 5 do 20 %. Priporoča se preiskava žolčnika z ultrazvokom pred začetkom zdravljenja z zdravilom Oktreotid Kabi in v približno 6 do 12 mesečnih presledkih tekom zdravljenja. Žolčni kamni pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Oktreotid Kabi, večinoma ne povzročajo simptomov; žolčne kamne, ki simptome povzročajo, je treba bodisi zdraviti z raztapljanjem z žolčnimi kislinami bodisi odstraniti s kirurškim posegom.

GEP endokrini tumorji

V redkih primerih se lahko pri zdravljenju GEP endokrinih tumorjev zgodi, da simptomi nenadoma uidejo nadzoru z zdravilom Oktreotid Kabi, zato pride do nenadne ponovitve hudih simptomov. V primeru prekinitve zdravljenja se simptomi lahko poslabšajo ali ponovijo.

Metabolizem glukoze

Zaradi svojega zaviralnega delovanja na rastni hormon, glukagon in insulin lahko zdravilo Oktreotid Kabi vpliva na regulacijo glukoze. Lahko se zmanjša postprandialna toleranca za glukozo, v nekaterih primerih pa lahko pride do stanja trajne hiperglikemije zaradi kroničnega zdravljenja. Poročali so tudi o pojavu hipoglikemije.

Oktreotid lahko zaradi relativno večje potence za zaviranje izločanja ravnega hormona in glukagona v primerjavi z insulinom in zaradi krajšega zaviralnega delovanja na izločanje insulina pri bolnikih z insulinomom poveča izrazitost in trajanje hipoglikemije. Take bolnike je treba skrbno spremljati na začetku zdravljenja z zdravilom Oktreotid Kabi in ob vsaki spremembi odmerjanja. Izrazita nihanja koncentracije glukoze v krvi je verjetno mogoče obvladati s pogostejšim dajanjem manjših odmerkov.

Zdravilo Oktreotid Kabi lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I zmanjša potrebo po insulinu. Pri bolnikih brez sladkorne bolezni in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II z delno intaktnimi rezervami insulina lahko uporaba zdravila Oktreotid Kabi povzroči postprandialno povečanje glikemije. Zato je priporočljivo kontrolirati toleranco za glukozo in antidiabetično zdravljenje.

Varice požiralnika

Epizode krvavitev iz varic požiralnika so povezane s povečanim tveganjem za razvoj od insulina odvisne sladkorne bolezni ali spremenjenih potreb po insulinu pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen, zato je obvezno ustrezno spremljanje koncentracij glukoze v krvi.

Reakcije na mestu injiciranja

V 52-tedenski študiji toksičnosti na podganah, pretežno samcih, so opazili sarkome na mestu subkutanega injiciranja le ob uporabi največjega odmerka (ki je bil približno 8-kratnik največjega odmerka pri človeku določen glede na telesno površino). Med 52-tedensko študijo toksičnosti na psih ni bilo hiperplastičnih ali neoplastičnih lezij na mestu subkutanega injiciranja. Med bolniki, ki so bili do 15 let zdravljeni z oktreatidom, ni bilo poročil o pojavu tumorjev na mestu injiciranja. Vse informacije, ki so trenutno na voljo, kažejo, da so izsledki pri podganah specifični za živalsko vrsto in niso pomembni za uporabo tega zdravila pri človeku (glejte poglavje 5.3).

Prehrana

Pri nekaterih bolnikih lahko oktreatid spremeni absorpcijo prehranskih maščob.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli oktreatid, so opazili znižane ravni vitamina B12 in nenormalne rezultate Schillingovega testa. Pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina B12 v anamnezi je v obdobju zdravljenja z zdravilom Oktreatid Kabi priporočljivo spremljati koncentracijo vitamina B12.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi z zdravilom Oktreatid Kabi bo morda potrebno prilagajanje odmerkov nekaterih zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zdravila za uravnavanje ravnovesja vode in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi z zdravilom Oktreatid Kabi bo morda potrebno prilagajanje odmerkov insulina in antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Oktreatid Kabi zmanjša absorpcijo ciklosporina iz črevesja in upočasni absorpcijo cimetidina.

Sočasna uporaba oktreatida in bromokriptina poveča biološko uporabnost bromokriptina.

Maloštevilni objavljeni podatki kažejo, da lahko analogi somatostatina zmanjšajo presnovni očistek spojin, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450, kar je lahko posledica supresije ravnega hormona. Ker tega učinka pri oktreatidu ni mogoče izključiti, je treba v primeru zdravljenja z njim previdno uporabljati druga zdravila, ki se v glavnem presnovijo preko CYP3A4 in imajo nizek terapevtski indeks (npr. kinidin in terfenadin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi oktreatida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti), pri čemer za približno tretjino vseh izpostavljenih nosečnosti izid nosečnosti ni znan. Večina poročil je bila prejeta po prihodu oktreatida na trg in več kot 50 % izpostavljenih nosečnosti je bilo poročanih pri bolnicah z akromegalijo. Večina žensk je bila izpostavljena oktreatidu v prvem trimesečju nosečnosti

v odmerkih od 100 do 1200 mikrogramov/dan oktreetida subkutano ali 10-40 mg/mesec oktreetida intramuskularno. O prirojenih nepravilnostih so poročali pri približno 4 % izpostavljenih nosečnosti z znanim izidom. Pri navedenih primerih ni suma na vzročno povezavo z oktreetidom. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti je bolje, če bolnica v času nosečnosti ne prejema zdravila Oktreetid Kabi (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se oktreetid pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje oktreetida v mleko doječih samic. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom Oktreetid Kabi ne smejo dojiti.

Plodnost

Ni znano, ali oktreetid vpliva na plodnost pri ljudeh. Pri moških mladičih samic, ki so jim zdravilo dajali med brejostjo in laktacijo, so opazili zapoznelo spuščanje mod. Vendar pa oktreetid pri odmerjanju do 1 mg/kg telesne mase na dan ni zmanjšal plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Oktreetid Kabi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji, če med zdravljenjem z zdravilom Oktreetid Kabi čutijo omotičnost, pomanjkanje energije oziroma utrujenost ali glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi oktreetida, so bolezn prebavil, bolezn živčevja, bolezn žolčnika in žolčevodov ter presnovne in prehranske motnje.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so uporabljali oktreetid, so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: driska, bolečine v trebuhu, navzea, flatulenca, glavobol, holelitiaza, hiperglikemija in zaprtost. Drugi neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili omotica, lokalizirana bolečina, žolčni pesek, motnje delovanja ščitnice (npr. znižane vrednosti tiroideo-stimulirajočega hormona [TSH], znižane vrednosti celotnega T4 in znižane vrednosti prostega T4), mehko blato, motena toleranca za glukozo, bruhanje, astenija in hipoglikemija.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, naštetih v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij z oktreetidom:

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 – Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij

Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, bolečine v trebuhu, navzea, zaprtost, flatulenca
Pogosti:	dispepsija, bruhanje, napihnjenost trebuha, steatoreja, mehko

	blato, spremenjena barva blata
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	omotica
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem, motnje delovanja ščitnice (npr. znižane vrednosti TSH, znižane vrednosti celotnega T4 in znižane vrednosti prostega T4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Zelo pogosti:	žolčni kamni
Pogosti:	vnetje žolčnika, žolčni pesek, hiperbilirubinemija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	hiperglikemija
Pogosti:	hipoglikemija, motena toleranca za glukozo, anoreksija
Občasni:	dehidracija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	reakcije na mestu injiciranja
Pogosti:	astenija
Preiskave	
Pogosti:	zvišane koncentracije transaminaz
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	srbenje, izpuščaj, alopecija
Bolezni dihal	
Pogosti:	dispneja
Srčne bolezni	
Pogosti:	bradikardija
Občasni:	tahikardija

Po prihodu zdravila na trg

Spontano sporočene neželene učinke, našete v preglednici 2, so sporočali prostovoljno in zanje ni vedno mogoče zanesljivo ugotoviti pogostnosti oziroma vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu.

Preglednica 2 – Neželeni učinki zdravila na podlagi spontanah poročil

Bolezni imunskega sistema	anafilaksija, alergija/preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja	urtikarija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	akutni pankreatitis, akutni hepatitis brez holestaze, holestatski hepatitis, holestaza, zlatenica, holestatska zlatenica
Srčne bolezni	aritmije
Preiskave	zvišana koncentracija alkalne fosfataze, zvišana koncentracija gama-glutamil transferaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni prebavil

V redkih primerih so lahko gastrointestinalni neželeni učinki podobni akutni zapori črevesja z napredujočo distenzijo prebavil, hudo bolečino v žlički ter napetostjo in občutljivostjo trebušne stene na pritisk.

Znano je, da se pogostnost gastrointestinalnih neželenih dogodkov sčasoma zmanjša, če bolnik z zdravljenjem nadaljuje.

Pojav gastrointestinalnih neželenih učinkov je mogoče zmanjšati z izogibanjem uživanju obrokov tik pred ali kmalu po subkutanem dajanju zdravila Oktreotid Kabi, torej z injiciranjem zdravila med dvema obrokom ali tik pred spanjem.

Reakcije na mestu injiciranja

Bolečina ali občutek zbadanja, mravljinčenje ali pekoča bolečina na mestu subkutanega injiciranja skupaj z rdečino in oteklino redko trajajo več kot 15 minut. Lokalne težave je mogoče ublažiti tako, da se raztopina pred injiciranjem ogreje na sobno temperaturo ali z injiciranjem manjše količine bolj koncentrirane raztopine.

Presnovne in prehranske motnje

Čeprav se izmerjena količina maščob, ki se izločijo z blatom, lahko poveča, doslej ni bilo znakov, da bi dolgoročno zdravljenje z oktreatidom povzročilo pomanjkanje hranil zaradi malabsorpcije.

Encimi pankreasa

V zelo redkih primerih so poročali o akutnem pankreatitisu v prvih urah ali dneh subkutanega zdravljenja z oktreatidom, ki je ob ukinitvi zdravila izzvenel. Poleg tega so pri bolnikih na dolgotrajnem subkutanem zdravljenju z oktreatidom poročali o pankreatitisu, ki so ga povzročili žolčni kamni v žolčniku.

Srčne bolezni

Tako pri bolnikih z akromegalijo kot pri tistih s karcinoidnim sindromom so opažali EKG spremembe, kot so podaljšanje QT intervala, premik električne osi, prezgodnja repolarizacija, nizka voltaža, R/S tranzicija, prezgodnji razvoj zobca R in nespecifične spremembe segmenta ST-T vala. Povezava teh dogodkov z oktreatidjevimi acetatom ni ugotovljena, saj ima veliko izmed teh bolnikov sočasno tudi srčne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o majhnem številu primerov naključnega prevelikega odmerjanja oktreatida pri odraslih in otrocih. Odrasli so prejeli odmerke od 2.400 do 6.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene infuzije (100 - 250 mikrogramov/uro) ali subkutano (1.500 mikrogramov trikrat na dan). Poročali so o naslednjih neželenih dogodkih: aritmija, hipotenzija, zastoj srca, možganska hipoksija, pankreatitis, jetrna steatoza, driska, oslabeledost, letargija, hujšanje, hepatomegalija in laktacidoza.

Otroci so prejeli odmerke od 50 do 3.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene infuzije (2,1 - 500 mikrogramov/uro) ali subkutano (50 - 100 mikrogramov). Edini neželeni dogodek, o katerem so poročali, je bila blaga hiperglikemija.

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli oktreatid v odmerkih od 3.000 do 30.000 mikrogramov/dan subkutano v deljenih odmerkih, niso poročali o nobenem nepričakovanem neželenem dogodku.

Obnavljanje prevelikega odmerjanja je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: somatostatin in analogi, oznaka ATC: H01CB02.

Oktreotid je sintetični oktapeptidni derivat naravnega somatostatina s podobnimi farmakološkimi učinki, a z znatno daljšim trajanjem delovanja. Zavira patološko povečano izločanje ravnega hormona (GH) ter peptidov in serotonina, ki nastajajo v gastro-entero-pankreatičnem (GEP) endokrinem sistemu.

Pri živalih oktreotid močneje zavira sproščanje GH, glukagona in insulina kot somatostatin, pri tem pa je tudi bolj selektiven za zaviranje GH in glukagona.

Pri zdravih osebah se je pokazalo, da oktreotid zavira:

- sproščanje GH, ki ga povzročita arginin in hipoglikemija zaradi telesne aktivnosti ali insulina,
- postprandialno sproščanje insulina, glukagona, gastrina, drugih peptidov GEP endokrinega sistema ter sproščanje insulina in glukagona zaradi arginina,
- sproščanje tirotropina (TSH), ki ga sproži tirotropin sproščajoči hormon (TRH).

V nasprotju s somatostatinom oktreotid zavira sproščanje GH prednostno, bolj kot zavira insulin, in njegovi uporabi ne sledi povratna hipersekrecija hormonov (tj. GH pri bolnikih z akromegalijo).

Pri bolnikih z akromegalijo oktreotid zniža koncentracijo GH in IGF-1 v plazmi. Pri do 90 % bolnikov se koncentracija GH v serumu zniža za 50 % ali več, pri približno polovici bolnikov pa je mogoče doseči znižanje koncentracije GH v serumu na <5 ng/ml. Oktreotid pri večini bolnikov izrazito zmanjša klinične simptome bolezni, kot so glavobol, otekanje kože in mehkih tkiv, hiperhidracijo, artralgijsko in parestezijo. Pri bolnikih z velikim hipofiznim adenomom lahko zdravljenje z oktreotidom povzroči zmanjšanje tumorske mase.

Pri bolnikih s funkcionalnimi tumorji GEP endokrinega sistema lahko oktreotid zaradi svojih različnih endokrinih učinkov vpliva na številne klinične značilnosti bolnika. Do kliničnega izboljšanja in ugodnega vpliva na simptome pride tudi pri bolnikih, pri katerih simptomi, povezani s tumorjem, vztrajajo kljub predhodnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo kirurški poseg, embolizacijo jetrne arterije in različne vrste kemoterapije, na primer s streptozocinom ali 5-fluorouracilom.

Učinki oktreotida pri različnih vrstah tumorjev so naslednji:

Karcinoidni tumorji

Uporaba oktreotida lahko izboljša simptome, zlasti obilvanje in drisko. V številnih primerih to spremljata znižanje koncentracije serotonina v plazmi in zmanjšano izločanje 5-hidroksiindolocetne kisline v urinu.

VIPomi

Biokemijska značilnost teh tumorjev je čezmerno nastajanje vazoaktivnega intestinalnega peptida (VIP). V večini primerov uporaba oktreotida olajša hude sekrecijske driske, značilne za to bolezen, in posledično izboljša kakovost življenja. Hkrati s tem se izboljšajo z drisko povezane elektrolitske motnje, npr. hipokaliemija, kar omogoči opustitev enteralnega in parenteralnega dodajanja tekočin in elektrolitov. Pri nekaterih bolnikih računalniško tomografsko (CT) slikanje pokaže upočasnitev ali zaustavitev napredovanja tumorja ali celo zmanjšanje tumorske mase, zlasti v primerih zasevkov v jetrih. Klinično izboljšanje navadno spremlja znižanje ali celo normalizacija koncentracije VIP v plazmi.

Glukagonomi

Uporaba oktreotida večinoma bistveno izboljša nekrolitični migratorni izpuščaj, ki je značilen za to bolezen. Učinek oktreotida na blago sladkorno bolezen, ki se pogosto pojavi, ni izrazit in na splošno ne zmanjša potrebe po insulinu ali peroralnih antidiabetičnih zdravilih. Bolnikom z drisko oktreotid drisko izboljša in s tem izboljša pridobivanje telesne mase. Čeprav uporaba oktreotida pogosto povzroči takojšnje zmanjšanje koncentracije glukagona v plazmi, se to zmanjšanje med

dolgotrajnejšim obdobjem uporabe ne ohrani, kljub nadaljevanju simptomatskega izboljšanja.

Gastrinomi/Zollinger-Ellisonov sindrom

Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke ali antagonisti histaminskih receptorjev H₂ večinoma nadzoruje prekomerno sekrecijo želodčne kisline, medtem ko driska, ki je tudi izrazit simptom, ni mogoče dovolj ublažiti z zaviralci protonске črpalke ali antagonisti histaminskih receptorjev H₂. Oktreotid lahko dodatno prispeva k zaviranju prekomerne sekrecije želodčne kisline in izboljša simptome, vključno z drisko, saj znižuje zvišano koncentracijo gastrina pri nekaterih bolnikih.

Insulinomi

Uporaba oktreotida povzroči znižanje koncentracije imunoreaktivnega insulina v krvnem obtoku, vendar je ta učinek lahko kratkotrajen (približno 2 uri). Pri bolnikih z operabilnimi tumorji lahko oktreotid pomaga vzpostaviti in vzdrževati normalne vrednosti glukoze v krvi pred kirurškim posegom. Pri bolnikih z neoperabilnimi benignimi ali malignimi tumorji je mogoče izboljšati urejenost glikemije brez sočasnega trajnega znižanja koncentracije insulina v krvnem obtoku.

Zapleti po kirurškem posegu na trebušni slinavki

Pri bolnikih s kirurškim posegom na trebušni slinavki uporaba oktreotida med in po operaciji zmanjša pogostnost značilnih pooperativnih zapletov (na primer pankreatične fistule, abscesa, ki mu sledi sepsa, akutnega pooperativnega pankreatitisa).

Krvaveče varice v želodcu in požiralniku

Pri bolnikih s krvavitvijo iz varic v želodcu in požiralniku zaradi ciroze uporaba oktreotida v kombinaciji s specifičnim zdravljenjem (na primer s sklerozacijo varic) olajša nadzor krvavitve in zgodnje ponovitve krvavitve, zmanjša potrebo po transfuziji in izboljša 5-dnevno preživetje. Natančen način delovanja oktreotida sicer ni pojasnjen, domnevajo pa, da zmanjšuje krvni pretok splahnličnega predela, in sicer z zaviranjem vazoaktivnih hormonov (na primer VIP in glukagona).

Zdravljenje pri hipofiznih adenomih, ki izločajo TSH

Zdravilne učinke oktreotida so prospektivno opazovali pri 21 bolnikih in jih združili z 37 objavljenimi primeri. Med 42 bolniki z biokemičnimi podatki, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, so bili rezultati pri 81 % bolnikov (n=34) zadovoljivi (vsaj 50 % znižanje TSH in znatno znižanje hormonov ščitnice), pri 67 % bolnikov (n=28) pa je prišlo do normalizacije TSH in hormonov ščitnice. Pri teh bolnikih se je odgovor ohranil celoten čas zdravljenja (do 61 mesecev, povprečje 15,7 meseca).

O izboljšanju kliničnih simptomov so poročali pri 19 od 32 bolnikov s kliničnim hipertiroidizmom. Zmanjšanje prostornine tumorja za več kot 20 % so opazili v 11 primerih (41 %), zmanjšanje za več kot 50 % pa v 4 primerih (15 %). Najkrajše obdobje zdravljenja, v katerem so poročali o zmanjšanju volumna, je 14 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Oktreotid se po subkutanem injiciranju hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 minutah.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je 0,27 l/kg in celotni telesni očistek je 160 ml/min. Vezava na beljakovine v plazmi je 65 %. Količina oktreotida, vezanega na krvne celice, je zanemarljiva.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja po subkutani uporabi je 100 minut. Po intravenskem injiciranju je izločanje dvofazno z razpolovnima časoma 10 minut in 90 minut. Večina peptida se izloči z blatom, približno 32 % pa nespremenjenega z urinom.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic ni vplivalo na celotno izpostavljenost (AUC) oktreotidu, danemu s subkutano injekcijo.

Pri bolnikih s cirozo jeter se lahko zmanjša zmožnost za izločanje oktreotida iz telesa, ne pa pri bolnikih z zamaščenimi jetri.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo posebnega tveganja za varnost uporabe pri ljudeh.

Rezultati študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo, da bi bil oktreotid, ki so ga dajali odraslim živalim v odmerkih do 1 mg/kg/dan, teratogen, da bi vplival na zarodek oziroma plod ali da bi drugače vplival na sposobnost razmnoževanja. Zmerno zaostajanje fiziološke rasti, ki so jo opazili pri podganjih mladičih, je bilo prehodno in ga je mogoče pripisati zaviranju GH, ki ga je povzročila prekomerna farmakodinamska aktivnost (glejte poglavje 4.6).

Pri mladih podganah niso izvajali specifičnih študij. V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili zmanjšanje rasti in dozorevanja v F1 generaciji mladičev samic, ki so dobivale oktreotid v celotnem obdobju brejosti in laktacije. Pri moških mladičih generacije F1 so opazili zapoznelo spuščanje mod, vendar je plodnost prizadetih moških mladičev generacije F1 ostala normalna. Navedeni pojavi so bili torej prehodni in veljajo za posledice zaviranja GH.

Kancerogenost/kronična toksičnost

Pri podganah, ki so prejemale oktreotidjev acetat v dnevni odmerki do 1,25 mg/kg telesne mase, so opazili pojav fibrosarkoma. Pojavljal se je predvsem pri samcih, na mestu subkutanega injiciranja po 52, 104 in 113/116 tednov. Lokalni tumorji so se pojavljali tudi pri podganah v kontrolni skupini, vendar so razvoj teh tumorjev pripisali moteni fibroplaziji zaradi ponavljajočega draženja na mestih injiciranja, ki je bilo močnejše zaradi kislega topila z mlečno kislino in manitolom. Izgleda, da je ta nespecifična reakcija tkiva značilna le za podgane. Neoplastičnih lezij niso opazili niti pri miših, ki so prejemale dnevne odmerke oktreotida do 2 mg/kg v obliki subkutanih injekcij 98 tednov, niti pri psih, ki so prejemali dnevne subkutane odmerke zdravila 52 tednov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

(S)-mlečna kislina
natrijev hidrogenkarbonat (za uravnavanje pH)
manitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Oktreotidijev acetat ni stabilen v raztopinah za popolno parenteralno prehrano (PPP).

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

0,05 mg/ml: 2 leti

0,1 mg/ml: 2 leti

0,5 mg/ml: 2 leti

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju viala.

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2-8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprte viala za vsakodnevno uporabo je mogoče shranjevati na sobni temperaturi do dva tedna.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprte s klorobutilnimi zamaški, prekritimi s fluoroogljikovo pregradno prevleko in aluminijskimi snemnimi zaporkami; viala vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja

1 viala

5 vial

30 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viala je treba odpreti tik pred uporabo. Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana.

Za zmanjšanje lokalnega neprijetnega občutka je raztopino priporočljivo pustiti, da pred injiciranjem doseže sobno temperaturo. Izogibajte se temu, da bi zdravilo v kratkih presledkih večkrat injicirali na istem mestu.

Subkutana uporaba

Za subkutano uporabo se zdravila Oktreotid Kabi ne sme redčiti.

Intravenska uporaba

V primerih, ko naj se zdravilo Oktreotid Kabi uporabi kot intravenska infuzija, je treba vsebino ene 0,5 mg viala praviloma raztopiti v 60 ml fiziološke raztopine natrijevega klorida, nastala raztopina pa naj se infundira z infuzijsko črpalko.

Ker lahko zdravilo Oktreotid Kabi vpliva na homeostazo glukoze, je priporočeno, da raje uporabljate fiziološko raztopino natrijevega klorida kot raztopino glukoze.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01155/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 7. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 7. 2016