

Orimeten®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Дата на публикуване: 28 октомври 1992 година

Брой на страниците: 13



1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Orimeten®

2. Количествен и качествен състав

Активно вещество: 2-(3-аминофенил)-2-етилглутаримид (aminoglutethimide)

Таблетки: 250 мг aminoglutethimide

3. Лекарствена форма

Таблетки (с делителна черта).

4. Клинични данни**4.1. Терапевтични показания**

- Втора и трета линия при лечение на постменопаузални болни с хормонозависим метастазирал рак на млечната жлеза.
- Палиативно лечение на метастазирал рак на простатата, след приложение на антиандрогени.
- Синдром на Cushing, дължащ се на:
 - тумори на надбъбреците;
 - надбъбречна хиперплазия;
 - ектопичен синдром на АСТН.

4.2. Дозировка и начин на прилагане

Изключително важно е Orimeten да се прилага в малки, постепенно увеличаващи се дози (т.е. започвайки с два пъти дневно по 125 мг), тъй като този начин на прилагане значително подобрява поносимостта към лекарствения продукт. За предпочитане е таблетките да се взимат по време на хранене.

Метастазиращ рак на млечната жлеза или простатата

При лечението на рака на млечната жлеза или простатата Orimeten се използва в комбинация с глюкокортикостероиди. Те дават възможност да бъде забавено или избегнато намалението на ендогенната кортикостероидна биосинтеза, която би могла да бъде провокирана от Orimeten. Употребата на хидрокортизон и кортизон-ацетат като субституираща терапия, дава добри резултати, тъй като Orimeten не повлиява тяхното разграждане. Синтетичните кортикостероиди, като например дексаметазон, преднизон или преднизолон са по-малко ефективни, тъй като

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-5334/03.06.02018/05.03.02, *Алеу*

Orimeten може да ускори тяхното разграждане в различна степен, като по този начин се затруднява установяването на необходимата лечебна доза.

Водещи принципи при дозиране на препарата

Началната доза Orimeten – 125 мг два пъти дневно – трябва да се увеличава всяка седмица с по 250 мг, докато се достигне максимално поносимата доза; тази доза не бива да надминава 1 мг дневно. Някои проучвания при болни с рак на млечната жлеза са показали, че дозата от 250 мг два пъти на ден има същия ефект, както 1000 мг/дневно.

Хидрокортизонът в дневна доза от 30мг (за предпочитане 20 мг сутрин и 10 мг следобед/вечер) или кортизон-ацетат в дневна доза от 37,5мг (25мг сутрин и 12,5 мг следобед) са подходящи като заместителна терапия.

За Orimeten се препоръчва следния начин на дозиране:

първа седмица:	2 по 1/2 таблетка (250 мг) дневно в 8-9 ч.; 16-18ч.
втора седмица:	2 по 1 таблетка (500 мг) дневно в 8-9 ч.; 16-18ч.
ако е необходимо: -	
трета седмица:	3 по 1 таблетка (750 мг) дневно в 8-9 ч.; 12-14ч.; 16-18ч.
след четвърта седмица:	4 по 1 таблетка (1,000 мг) дневно в 8-9 ч.; 12-14ч.;16-18ч.;20-22 ч.

Синдром на Cushing

При случаите с адренокортикален аденом, обикновено е достатъчно доза от 250 мг Orimeten 2-3 пъти дневно, за да се нормализира плазменото кортизолово ниво.

В случаите на адренокортикален карцином се изисква доза от 250мг Orimeten 2-4 пъти дневно, за да се нормализира плазменото кортизолово ниво.

При ектопичния АСТН - синдром ефективната доза е 250 мг Orimeten, давани 4-7 пъти дневно.

При лечението на синдрома на Cushing плазменото ниво на кортизола трябва да се проследява редовно и дозата на аминоклутетимида съответно да се адаптира . Понякога се налага субституираща терапия с кортикостероиди.

Употреба в старческа възраст: Няма данни да се налага различна доза при възрастни пациенти.

Употреба при деца: Безопасността и ефективността на препарата не са изпитвани при деца.

4.3. Противопоказания



Анамнеза за тежки алергични реакции към аминоклутетимид или клутетимид (виж също и при “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Порфирия.

Бременност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Orimeten може да предизвика хипофункция на надбъбрека, особено при условия на стрес, като например хирургична интервенция, травма, остро заболяване. Болните трябва внимателно да се мониторираат и да им се даде хидрокортизон, както е препоръчано в раздела за дозиране на лекарствения продукт. Ако инхибирането на алдостероновата синтеза доведе до хипонатриемия, хипотония или световъртеж, то тогава трябва допълнително да се даде минералкортикоид, т.е. флудрокортизон (0,1 - 0,15 мг дневно или през ден). Болните трябва да бъдат предупреждени за възможна хипотония и нейните симптоми.

По време на лечението с Orimeten трябва да се контролират:

Кръвното налягане, функцията на щитовидната жлеза, кръвната картина. Препоръчва се проследяване на кръвната картина веднъж на всеки две седмици, особено през първите 2-3 месеца от лечението. Ако се развие кръвна дискразия, Orimeten трябва да се спре. В случай на хипотироидизъм трябва да се започне субституиращо лечение със тироксин; такова лечение, обаче, се налага много рядко, тъй като намалението на тироксина, провокирано от Orimeten обикновено се компенсира от реактивно повишение на тиреотропния хормон.

В началото на лечението болните често получават обриви. Ако не изчезнат в рамките на 10 дни, Orimeten трябва временно да се спре и/или кортикостероидната доза да се увеличи.

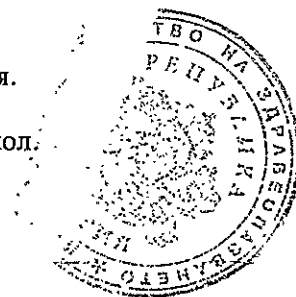
Ако по време на лечението за рак на млечната жлеза или простатата допълващото глюкокортикоидно лечение доведе до развитието на Cushing -подобни симптоми, то дозата на глюкокортикоидите трябва да се намали.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Чрез индуциране на чернодробните ензими Orimeten ускорява както собствения си метаболизъм, така и този на някои други лекарства, включително синтетични глюкокортикоиди като например дексаметазон, варфарин и други орални антикоагуланти, дигитоксин, теофилин, медроксипрогестерон и орални противодиабетични средства. Ако е необходимо дозата на тези лекарства може да се увеличи.

Едновременното лечение с диуретици може да доведе до хипонатриемия.

Ефектите на Orimeten може да се потенцират, ако се комбинира с алкохол.



4.6 Бременност и лактация

Възможността за бременност трябва да бъде изключена преди предписването на Orimeten на жени в детородна възраст, тъй като са описани случаи на псевдохермафродитизъм у новороденото от майки, приемали Orimeten по време на бременността. По време на лечението жените от тази група трябва да употребяват нехормонални контрацептиви.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Orimeten може да доведе до сънливост. Ако това се случи, то тогава те не бива да шофират или използват потенциално опасни машини, или да извършват каквато и да е дейност, тъй като това би било опасно в състоянието на намалена бодрост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Централна нервна система

Чести: сънливост, летаргия. Те се наблюдават обикновено в началото на лечението и изчезват постепенно след около 6 седмици.

Понякога: световъртеж (вертиго)

Рядко: атаксия, главоболие, депресия.

Изолирани случаи: безсъние, обърканост.

Кожна и кожни придатъци

Чести: обрив, понякога придружен от фебрилитет. Обикновено се наблюдава в рамките на първите две седмици от началото на лечението и нормално търпи спонтанно обратно развитие, въпреки продължаващото лечение.

Редки: сърбеж, уртикария.

Изолирани случаи: ексфолиативен дерматит, синдром на Стивън-Джонсън. Описан е и един случай на синдром на Лайел.

Гастроинтестинален тракт

Понякога: гадене

Редки: диария, повръщане, запек, анорексия.

Системни

Редки: фебрилитет, изпотяване



Черен дроб

Изолирани случаи: хепатит (холестатичен тип, придружен от сърбеж и кожни обриви), жълтеница.

Ендокринна система

Редки: надбъбречна недостатъчност (хипонатриемия, хипотензия, световъртеж, хипогликемия)

Изолирани случаи: хипотиреоидизъм, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, маскулинизация и хирзутизъм у жените.

Бъбрек

Изолирани случаи: увреждане на бъбречната функция

Сърдечно-съдова система

Редки: хипотония

Хематологични нарушения

Редки: агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения.

Изолирани случаи: панцитопения, анемия.

Алергия

Изолирани случаи: алергични/анафилактични реакции, алергичен алвеолит (еозинофилни белодробни инфилтрати). При съмнение за такъв алвеолит Orimeten трябва незабавно да се спре.

Промени в лабораторните показатели

Редки: увеличение на ензима ГГТП. Дължи се на ензим-индуциращия ефект на Orimeten и не е белег на чернодробно увреждане. Хипонатриемия, хиперкалиемия, хипогликемия.

Изолирани случаи: хиперхолестеролемия

Странични реакции, дължащи се на глюкокортикоидната заместителна терапия

Изолирани случаи: Къшингоидни симптоми (лунообразно лице, значително навълиняване, отоци, артериална хипертония, хипергликемия, мускулни крампи).



4.9. Предозиране

В резултат на предозиране на Orimeten могат да се наблюдават признаци и симптоми, причинени както от действието му върху надбъбрека, така и от ефекта му върху централната нервна система, т.е. сънливост, летаргия, световъртеж, атаксия, кома, потискане на дишането, хиповентилация, хипотензия.

Признаците и симптомите на остро предозиране на Orimeten могат да бъдат агравирани от или модифицирани, ако едновременно се приема алкохол, сънотворни средства, транквилизатори или трициклични антидепресанти.

Трябва да се предприемат следните контрамерки:

Отстраняване на погълнатите таблетки (по възможност стомашна промивка); венозно приложение на глюкокортикоиди като например хидрокортизон; мерки за увеличаване на плазмения обем; кислородотерапия; венозно приложение на вазоактивни лекарствени продукти, например норадреналин; ако е необходимо командно дишане. Може да се обсъжда хемоперфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични особености

Аминоглутетимид, активното вещество на Orimeten, инхибира ензима ароматаза, който конвертира андрогените до естрогени. Ароматазата се намира в множество тъкани, включително яйчници, мастна тъкан, мускули, черен дроб и клетки на рака на млечната жлеза. При жените в периода преди менопаузата, основният източник на циркулиращи естрогени е яйчника, докато при жените в периода след менопаузата естрогените произхождат от екстрагландуларна (неяйчникова) ароматизация на адреналните прекурсори. Инхибирането на ароматазата води до намаляване биосинтезата на естрогените у жените, както в периода преди, така и в периода след менопаузата. При жените в периода преди менопаузата редуцирането на яйчниковата синтеза може да бъде преодоляно от компенсаторно увеличение на гонадотропините.

Естрогените са важни за поддържане растежа на хормон-зависимия рак на млечната жлеза. Лечението, предназначено да намали нивото на циркулиращите естрогени, води до намаляване размерите на тумора при болните с налични рецептори за естрогени върху туморните клетки. Инхибирането на ароматазата от Orimeten потиска естрогеновата синтеза както в периферните тъкани, така и в клетките на рака на млечната жлеза. Клиничната практика с Orimeten показва, че това е ефективно лечение за напредналия рак на млечната жлеза при жените в периода след

менопаузата. Болните с метастази в меките тъкани и костите показват най-добър отговор към Orimeten. Някои болни получават субективно усещане за облекчение на костните болки.

Инхибиторният ефект на Orimeten се осъществява чрез конкурентното свързване на цитохром P450. Orimeten инхибира няколко стъпки в стероидното хидроксилиране на надбъбрека, медирано от цитохром P450, включително ензимното превръщане на холестерола до прегненолон. По този начин Orimeten намалява производството на глюкокортикоиди и минералкортикоиди от кората на надбъбрека, редуцира свърхконцентрацията на плазмения кортизол при болните с надбъбречна хиперфункция, като например синдрома на Cushing (вторичен, в резултат на надбъбречен стероидо-продуциращ тумор или АСТН-продуциращ тумор).

Намаляването на надбъбречната секреция на кортизола води, по пътя на обратната връзка, до повишаване секрецията на адренкортикотропния хормон, с което се преодолява кортизол-понижаващия ефект на Orimeten. Компенсаторното увеличаване на АСТН - секрецията може да бъде потиснато от едновременното прилагане на глюкокортикоиди.

Orimeten може да бъде използван и като палиативно лечение за напредналия карцином на простатата. Докато този отговор се вижда достатъчно добре при някои болни, точният механизъм на действие все още не е изяснен.

Orimeten инхибира синтеза на тироксин. Наблюдава се компенсаторно повишаване секрецията на тиреотропния хормон, което обикновено е достатъчно за преодоляване на това състояние. Ето защо рядко се появява нужда от заместваща терапия с тироксин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Аминоглутетимид се абсорбира напълно от гастроинтестиналния тракт, като системната му бионаличност се оценява на 92-98%. Абсорбцията се осъществява бързо, върхова плазмена концентрация се достига в рамките на 1-4 часа след орален прием. Върховата концентрация на аминоглутетимид е около 5,9 мкг/мл (25,4 мкмол/л) след прием на доза от 500 мг.

Средните плазмени концентрации в състояние на равновесие при болните, получаващи 500 и 1000 мг дневно аминоглутетимид, са различни и достигат приблизително 4,5 мкг/мл и 9,5 мкг/мл съответно след 3-месечно лечение. За дозите, вариращи от 125 до 1000 мг дневно, концентрациите в състояние на равновесие са пропорционални на дозата. Основният плазмен метаболит - N-ацетил-глутетимид - дстига концентрация на равновесие при 25-35% от дозата на непромененото лекарство. Концентрацията на аминоглутетимид в кръвните клетки е 1,4-1,7 пъти повече от тази в плазмата. Степента на свързване с плазмените протеини е 21-25%, като основният свързващ протеин е албумин.



Общият клирънс на плазмата е приблизително 3,5 л/ч след еднократна доза аминоклутетимид. Увеличава се на 4,4 л/ч при продължително лечение на болните, което се дължи на индукция на чернодробните ензими. В същото време обемът на разпределение намалява от 76 на 53 л. В резултат на тези промени полуживотът на елиминиране намалява от около 15 ч след единствена доза на 9 ч в състояние на равновесие.

Аминоклутетимид се елиминира от тялото частично от чернодробния метаболизъм и частично чрез директна бъбречна екскреция. Метаболитните процеси основно включват окисляване и ацилиране на ароматната аминогрупа на лекарството. Така получените метаболити нямат инхибиращ ефект върху ароматазата и десмолазата и са няколко пъти по-малко активни от аминоклутетимида.

Екскрецията на лекарството и неговите метаболити е предимно бъбречна: 90-97% от дозата се открива в урината, и само 3-7% в жлъчката. Количеството непроменен аминоклутетимид в урината възлиза на 47% от дозата в състояние на равновесие. N-хидроксиламиноклутетимид е основният уринен метаболит при болните, чиито чернодробни ензими са били индуцирани от лекарството; съставлява средно 20-25% от дозата.

N-ацетиламиноклутетимид е продукт с малко значение в урината, възлизащ на 5% от дозата в състояние на равновесие. Всъщност количеството на този метаболит зависи от фенотипа: около 4% при бързите ацетилатори и 2% при бавните ацетилатори. Така, че ацетилирането не е съществен път на клирънс на лекарството и в двата случая.

Не са изследвани възможните ефекти при чернодробна или бъбречна дисфункция върху метаболизма на аминоклутетимида. До сега няма съобщения за натрупване на аминоклутетимида в резултат на недостатъчен метаболизъм или екскреция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност в процеса на репродукция

В проучване на репродуктивните възможности, при което женските плъхове са третирани 14 дни преди оплождане и след това до 21-ия ден след раждането, дозите от 20 и 50 мг/кг per os са довели до значително нарастване честотата на смърт на плода и неговата резорбция в матката.

При плъховете, получаващи аминоклутетимид в дневна орална доза - 20 и 50 мг/кг от ден 6 до ден 15 от оплождането, е наблюдавана ембриотоксичност. Прегледът на вътрешните органи на плода показва увреждане на пикочо-половата система (т.е. агенезия на бъбрека, дилатиран уретер, липса на бъбречна папила, хипопластични тестиси, крипторхизъм). Честотата на скелетните аномалии е била значително увеличена при фетусите на майки, третирани с високи дози аминоклутетимид.



Карциногенен потенциал

Във 24-месечно проучване върху карциногенния потенциал на Orimeten, на мъжките и женските плъхове са давани 10, 30 или 100мг/кг аминоклутетимид в храната. От 13-та седмица нататък високата доза е намалена до 60мг/кг. Наблюдавана е висока честота на доброкачествени и злокачествени неоплазми на надбъбречната кора и щитовидната жлеза както при женските, така и при мъжките в една или повече от третираните групи, асоциирани с немалигнена клетъчна пролиферация (хиперплазия) в тези органи. От гледна точка на известните фармакодинамични свойства на аминоклутетимида тези находки не са били очаквани.

Мутагенност

Не е установен мутагенен потенциал за аминоклутетимида според теста на Амес както *in vitro* със хистидин ауксотрофични щамове на *Salmonella typhimurium*, така и *in vivo* в теста за обмяна на сестрински хроматиди от костномозъчни клетки, а също и с теста за ядрени аномалии в интерфазата на соматичните ядра на Китайски хамстери.

(Виж и Приложението)

6. Фармацевтични особености

6.1 Изброяване на ексципиентите

Silica colloidal anhydrous (Aerosil 200), Cellulose-HP-M 50 cP (Hydroxypropyl-methylcellulose), Magnesium stearate, Maize starch, Talc.

6.2 Несъвместимост

Не е известна.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални мерки при съхранение

Да се пази от светлина, влага, топлина (да се съхранява при температура под 30°C).

6.5 Същност и съдържание на опаковката

100 бр. таблетки (10 блистера).



6.6. Инструкции при използване

Няма специални инструкции за използване и пренасяне.

7. Притежател на разрешението за употреба:

NOVARTIS PHARMA SERVICES Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, Switzerland
Tel.: +4161 324 8126; Fax: +4161 324 2483

8. Регистрационен номер (в България):

9. Дата на първото разрешение за употреба в България: 06.02.1990 г.

10. Дата на частична ревизия на текста: 28.10.1992

