

1. IME ZDRAVILA

Sandostatin 0,1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Sandostatin 0,5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 0,1 mg oktreetida (v obliki oktreetidijevega acetata).

Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 0,5 mg oktreetida (v obliki oktreetidijevega acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina je bistra in brezbarvna.

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 in radioterapija ne zadoščata za obvladovanje bolezni. Uporaba zdravila Sandostatin 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 Sandostatin 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 Sandostatin je treba uporabljati v kombinaciji s specifičnim zdravljenjem, kot je endoskopska skleroterapija.

Zdravljenje hipofiznih adenomov, ki izločajo tiotropin (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 vsakih 8 ali 12 ur. Prilagoditev odmerjanja naj temelji na mesečnih meritvah koncentracij ravnega hormona in IGF-1 (ciljna vrednost:

JAZMP-IB/059 - 15.12.2023

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. Najvišji dnevni odmerek, ki se ga ne sme preseči, je 1,5 mg. Bolnikom na stabilnem odmerku zdravila Sandostatin je treba določiti koncentracijo ravnega hormona in IGF-1 vsakih 6 mesecev.

Če v treh mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Sandostatin 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 zdravila Sandostatin, 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, pri čemer naj bolnik prejme prvi odmerek na dan kirurškega posega, in sicer najmanj 1 uro pred laparotomijo.

Krvaveče varice v želodcu in požiralniku

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

Bolniki s cirozo in krvavečimi varicami v želodcu in požiralniku so dobro prenašali zdravilo Sandostatin, prejet v obliki neprekinjene intravenske infuzije v odmerkih do 50 mikrogramov/uro 5 dni (glejte poglavje 4.9).

Zdravljenje hipofiznih adenomov, 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 zdravilo Sandostatin prenašali slabše ali potrebovali drugačno odmerjanje kot drugi bolniki.

Uporaba pri otrocih

Izkušenj z uporabo zdravila Sandostatin pri otrocih je malo.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

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

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Okvara ledvic ni vplivala na celotno izpostavljenost (AUC) subkutano injiciranemu oktreatidu, zato odmerjanja zdravila Sandostatin ni treba prilagajati.

Način uporabe

Zdravilo Sandostatin se lahko daje v obliki subkutane injekcije (s.c.) ali z intravensko (i.v.) infuzijo po predhodnem redčenju. Za navodila glede ravnanja z zdravilom in navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

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 (na primer izpad vidnega polja), je pomembno, da se vse bolnike skrbno spremlja. Če odkrijemo znake povečanja tumorja, je priporočljivo uvesti druge možnosti zdravljenja.

Terapevtski koristi, in sicer znižanje koncentracije ravnega hormona in normalizacija koncentracije insulínu podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1), bi lahko morebiti bolnicam z akromegalijo povrnili plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z oktreotidom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo, če je potrebno (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnikih, 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. Morda bo potrebno prilagoditi odmerke zdravil, kot so antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravila za uravnavanje ravnovesja vode in elektrolitov (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke neprekinjene infuzije (100 mikrogramov/uro), in tistih, ki so prejeli bolusni intravenski oktreotid (50-mikrogramski bolus, ki mu je sledila neprekinjena infuzija v odmerku 50 mikrogramov/uro) so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno s popolnim atrioventrikularnim blokom). Največji odmerek 50 mikrogramov/uro se zato ne sme preseči (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke intravenskega oktreotida, je treba ustrezno spremljati srčno funkcijo.

Z žolčnikom povezani dogodki

Med zdravljenjem z zdravilom Sandostatin se zelo pogosto pojavijo žolčni kamni, ki so lahko povezani tudi z vnetjem žolčnika in razširitvijo žolčnega voda (glejte poglavje 4.8). Poročali so tudi o primerih vnetja žolčnih izvodil (holangitisa) kot zapleta žolčnih kamnov pri bolnikih, ki so zdravilo Sandostatin prejeli po prihodu zdravila na trg. Priporoča se preiskava žolčnika z ultrazvokom pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sandostatin in v približno 6 do 12 mesečnih presledkih tekom zdravljenja.

GEP endokrini tumorji

V redkih primerih se lahko pri zdravljenju GEP endokrinih tumorjev zgodi, da simptomi nenadoma uidejo nadzoru z zdravilom Sandostatin, zato pride do nenadne ponovitve zelo izraženih simptomov. V primeru prekinitve zdravljenja se simptomi lahko poslabšajo oziroma ponovijo.

Metabolizem glukoze

Zaradi svojega zaviralnega delovanja na rastni hormon, glukagon in insulin lahko zdravilo Sandostatin vpliva na uravnavanje 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

pojavo hipoglikemije.

Pri bolnikih z insulinomom lahko oktreetid zaradi svoje relativno večje potence za zaviranje izločanja rastnega hormona in glukagona kot insulina in krajšega trajanja zavirajočega delovanja na izločanje insulina dodatno zniža koncentracijo glukoze in podaljša trajanje hipoglikemije. Take bolnike je treba skrbno spremljati v začetku zdravljenja z zdravilom Sandostatin in ob vsaki spremembi odmerjanja. Izrazita nihanja koncentracije glukoze v krvi je verjetno mogoče obvladati s pogostejšim dajanjem nižjih odmerkov.

Zdravilo Sandostatin lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I zmanjša potrebo po insulinu. Pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni ali imajo sladkorno bolezen tipa II in imajo delno ohranjene rezerve insulina, lahko odmerjanje zdravila Sandostatin zviša porast koncentracije glukoze v krvi po zaužitju hrane. Iz tega razloga je priporočljivo spremljati 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 pri podganah, večinoma samcih, so samo pri uporabi najvišjega odmerka (ki je bil približno 8-krat višji od najvišjega odmerka za ljudi določenega glede na telesno površino) opazili sarkome na mestu subkutanega injiciranja. V 52-tedenski študiji toksičnosti pri psih niso opazili hiperplastičnih oziroma neoplastičnih lezij na mestu subkutanega injiciranja. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Sandostatin v obdobju do 15 let, niso poročali o razvoju tumorjev na mestu injiciranja. Vsi do zdaj znani podatki kažejo, da so ugotovitve pri podganah specifične za vrsto in brez pomena za uporabo zdravila pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Prehrana

Oktreetid lahko pri nekaterih bolnikih spreminja absorpcijo maščob iz hrane.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli oktreetid, 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 Sandostatin priporočeno spremljanje ravni vitamina B12.

Delovanje trebušne slinavke

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli oktreetid za zdravljenje gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjev, so opazili eksokrino insuficienco trebušne slinavke (PEI - pancreatic exocrine insufficiency). Simptomi PEI lahko vključujejo steatorejo, mehko blato, napihnjenost trebuha in izgubo telesne mase. Pri simptomatskih bolnikih je treba razmisliti o presejalnem pregledu in ustreznem zdravljenju PEI v skladu s kliničnimi smernicami.

Vsebnost natrija

Zdravilo Sandostatin vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zdravilo Sandostatin zmanjša absorpcijo ciklosporina iz črevesja in upočasni absorpcijo cimetidina.

Sočasno dajanje oktreotida in bromokriptina poveča biološko uporabnost bromokriptina.

Maloštevilni objavljeni podatki kažejo, da lahko analogi somatostatina zmanjšajo presnovni očistek snovi, ki jih presnavljajo encimi s citokromom P450. To pripisujejo supresiji ravnega hormona. Ker ni mogoče izključiti možnosti, da ima tak učinek tudi oktreotid, je potrebna previdnost pri uporabi drugih zdravil, ki jih presnavlja predvsem CYP3A4 in ki imajo nizek terapevtski indeks (na primer kinidin in terfenadin).

Sočasna uporaba z radioaktivnimi analogi somatostatina

Somatostatin in njegovi analogi, kot je oktreotid, se kompetitivno vežejo na somatostatinske receptorje in lahko vplivajo na učinkovitost radioaktivnih analogov somatostatina.

Izogniti se je potrebno dajanju zdravila Sandostatin v obdobju 24 ur pred dajanjem lutecijevega (¹⁷⁷Lu) oksidotreotida, radioterapevtika, ki se veže na somatostatinske receptorje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi oktreotida 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 oktreotida na trg in več kot 50 % izpostavljenih nosečnosti je bilo poročanih pri bolnicah z akromegalijo. Večina žensk je bila izpostavljena oktreotidu v prvem trimesečju nosečnosti v odmerkih od 100 do 1200 mikrogramov/dan zdravila Sandostatin subkutano ali 10-40 mg/mesec zdravila Sandostatin LAR. O prirojenih nepravilnostih so poročali pri približno 4 % izpostavljenih nosečnosti z znanim izidom. Pri navedenih primerih ni suma na vzročno povezavo z oktreotidom.

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 Sandostatin (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se oktreotid izloča v materino mleko pri ljudeh. Študije na živalih kažejo na izločanje oktreotida v mleko doječih samic. Bolnice v času zdravljenja z zdravilom Sandostatin ne smejo dojiti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sandostatin 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 Sandostatin čutijo omotičnost, pomanjkanje energije oziroma utrujenost ali glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi oktreotida, vključujejo bolezni prebavil, bolezni živčevja, bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov ter presnovne in prehranske motnje.

Iz kliničnih preskušanj z uporabo oktreotida so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: diareja, bolečine v trebuhu, navzea, vetrovi, glavobol, žolčni kamni, hiperglikemija in obstipacija. Drugi neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili omotičnost, lokalizirana bolečina, žolčni pesek, motnje delovanja ščitnice (npr. znižane vrednosti tirotopina [TSH], znižane vrednosti celotnega T4 in znižane vrednosti prostega T4), odvajanje redkega blata, motena toleranca za glukozo, bruhanje, astenija in hipoglikemija.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

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

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); 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:	diareja, bolečine v trebuhu, navzea, obstipacija, vetrovi
pogosti:	dispepsija, bruhanje, napihnjenost trebuha, steatoreja, odvajanje redkega blata, spremenjena barva blata
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotičnost
Bolezni endokrinega sistema	
pogosti:	hipotiroidizem, okvara 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 aminotransferaz
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	srbenje, izpuščaji, alopecija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti:	dispneja
Srčne bolezni	
pogosti:	bradikardija
občasni:	tahikardija

Po začetku trženja zdravila

Spontano sporočene neželene učinke, ki so naštet 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 krvi in limfatičnega sistema
trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema
anafilaksija, alergija/preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja
urtikarija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
akutni pankreatitis, akutni hepatitis brez zastoja žolča, holestatski hepatitis, zastoj žolča, ikterus, holestatski ikterus
Srčne bolezni
aritmije
Preiskave
zvišana koncentracija alkalne fosfataze, zvišana koncentracija gama glutamil transferaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Z žolčnikom povezani učinki

Analogi somatostatina zmanjšajo kontraktilnost žolčnika in izločanje žolča, kar lahko povzroči nepravilnosti v žolčniku oz. nastanek usedline. O nastanku žolčnih kamnov poročajo pri 15 do 30 % dolgotrajnih prejemnikov zdravila Sandostatin za subkutano uporabo. Pogostnost v splošni populaciji (v starosti od 40 do 60 let) je 5 do 20 %. Če se žolčni kamni pojavijo, večinoma ne povzročajo simptomov; žolčne kamne, ki simptome povzročajo, je treba bodisi zdraviti z raztapljanjem z žolčnimi kislinami bodisi odstraniti s kirurškim posegom.

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 Sandostatin, torej z injiciranjem zdravila med dvema obrokom ali tik pred spanjem.

Preobčutljivost in anafilaktične reakcije

Po prihodu zdravila na trg so poročali o preobčutljivosti in alergijskih reakcijah. Ob pojavu le-teh je v večini primerov prizadeta koža, redkeje ustna votlina in dihalne poti. Poročali so o posameznih primerih anafilaktičnega šoka.

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 zdravilom Sandostatin, ki je ob ukinitvi zdravila izzvenel. Poleg tega so pri bolnikih na dolgotrajnem subkutanem zdravljenju z zdravilom Sandostatin poročali o pankreatitisu, ki so ga povzročili žolčni kamni.

Srčne bolezni

Bradikardija je pogost neželen učinek analogov somatostatina. 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 oktreatidijevim acetatom ni ugotovljena, saj ima veliko izmed teh bolnikov sočasno tudi srčne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Po prihodu zdravila na trg so poročali o trombocitopeniji, še posebej pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Sandostatin (i.v.) in so imeli cirozo jeter. Trombocitopenija po koncu zdravljenja izzveni.

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 Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o majhnem številu primerov nehotenega prevelikega odmerjanja zdravila Sandostatin pri odraslih in otrocih. Odrasli so prejeli odmerke od 2.400 do 6.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene intravenske infuzije (100-250 mikrogramov/uro) ali subkutano (1.000 mikrogramov trikrat na dan). Poročali so o naslednjih neželenih dogodkih: aritmija, hipotenzija, zastoj srca, možganska hipoksija, pankreatitis, jetrna steatoza, diareja, oslabeledost, letargija, izguba telesne mase, hepatomegalija in laktacidoza. Pri bolnikih, ki so prejeli neprekinjeno infuzijo v odmerku 100 mikrogramov/uro in/ali bolusni intravenski oktreatid (50-mikrogramski bolus, ki mu je sledila neprekinjena infuzija v odmerku 50 mikrogramov/uro) so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno s popolnim atrioventrikularnim blokom).

Otroci so prejeli odmerke od 50 do 3.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene intravenske 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 zdravilo Sandostatin v odmerkih od 3.000 do 30.000 mikrogramov/dan subkutano v deljenih odmerkih, niso poročali o nobenem nepričakovanem neželenem dogodku.

Zdravljenje 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 ter peptidov in serotonina, ki nastajajo v gastro-entero-pankreatičnem (GEP) endokrinem sistemu.

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

Pri zdravih osebah se je pokazalo, da zdravilo Sandostatin zavira:

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

Za razliko od somatostatina oktreotid zavira sproščanje ravnega hormona prednostno pred insulinom, njegova uporaba pa ne povzroča povratne hipersekrecije hormonov (torej ravnega hormona pri bolnikih z akromegalijo).

Pri bolnikih z akromegalijo zdravilo Sandostatin zniža koncentracijo ravnega hormona in IGF-1 v plazmi. Pri do 90 % bolnikov se koncentracija ravnega hormona v serumu zniža za 50 % ali več, pri približno polovici bolnikov pa je mogoče doseči znižanje koncentracije ravnega hormona v serumu na <5 ng/ml. Pri večini bolnikov zdravilo Sandostatin izrazito zmanjša klinične simptome bolezni, kot so glavobol, otekanje kože in mehkih tkiv, čezmerno znojenje, bolečine v sklepih in parestezije. Pri bolnikih z velikim hipofiznim adenomom lahko zdravljenje z zdravilom Sandostatin povzroči zmanjšanje tumorske mase.

Pri bolnikih s funkcionalnimi tumorji GEP endokrinega sistema zdravilo Sandostatin 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.

Vpliv zdravila Sandostatin na različne vrste tumorjev

Karcinoidni tumorji

Odmerjanje zdravila Sandostatin lahko povzroči izboljšanje simptomov, posebno obilivov in diareje. V več primerih to spremljata znižanje koncentracije serotonina v plazmi in zmanjšano izločanje 5-hidroksiindolacetne kisline v urinu.

VIPomi

Biokemijska značilnost teh tumorjev je prekomerna tvorba vazoaktivnega črevesnega peptida (*vasoactive intestinal peptide* - VIP). V večini primerov zdravljenje z zdravilom Sandostatin ublaži hudo sekretorno diarejo, ki je značilna za to bolezen, kar za bolnika pomeni tudi izboljšanje kakovosti življenja. Hkrati se izboljšajo tudi s tem povezane elektrolitske nepravilnosti, na primer hipokaliemija, kar omogoči ukinitvev enteralnega in parenteralnega nadomeščanja tekočine in elektrolitov. Pri nekaterih bolnikih računalniškotomografsko (CT) slikanje pokaže upočasnitev ali zaustavitev napredovanja tumorja ali celo zmanjšanje tumorske mase, zlasti v primerih zasevkov v jetrih. Klinično izboljšanje običajno spremlja znižanje koncentracije VIP v plazmi, ki lahko preide v normalne referenčne vrednosti.

Glukagonomi

V večini primerov zdravljenje z zdravilom Sandostatin povzroči bistveno izboljšanje nekrolitičnega migratornega izpuščaja, ki je značilen za to bolezen. Učinek zdravila Sandostatin na blago sladkorno bolezen, h kateri so nagnjeni ti bolniki, ni izrazit in večinoma odmerkov insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil ni treba zniževati. Zdravilo Sandostatin zmanjša težave z diarejo, zato se prizadetim bolnikom poveča telesna masa. Odmerjanje zdravila Sandostatin pogosto povzroči takojšnje znižanje koncentracije glukagona v plazmi, vendar se ta učinek pri dolgotrajnem zdravljenju večinoma ne ohrani, čeprav se izboljšanje simptomov ohranja.

Gastrinomi/Zollinger-Ellisonov sindrom

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

Insulinomi

Odmerjanje zdravila Sandostatin povzroča znižanje koncentracije imunoreaktivnega insulina v krvnem obtoku, vendar je ta učinek lahko kratkotrajen (približno 2 uri). Pri bolnikih z operabilnimi tumorji lahko zdravilo Sandostatin 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 perioperativno in pooperativno odmerjanje zdravila Sandostatin 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 odmerjanje zdravila Sandostatin 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 zdravila Sandostatin sicer ni pojasnjen, domnevajo pa, da zmanjšuje krvni pretok splahnličnega predela, in sicer z zaviranjem vazoaktivnih hormonov (na primer VIP in glukagona).

Zdravljenje hipofiznih adenomov, ki izločajo TSH

Zdravilne učinke zdravila Sandostatin 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

Po subkutani injekciji se zdravilo Sandostatin hitro in v celoti absorbira. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 minutah.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je 0,27 l/kg, celotni telesni očistek pa 160 ml/min. Na beljakovine v plazmi se ga veže 65 %. Količina zdravila Sandostatin, vezanega na krvne celice, je zanemarljivo majhna.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja iz telesa po subkutani aplikaciji je 100 minut. Po intravenski injekciji je izločanje dvofazno z razpolovnima časoma 10 oziroma 90 minut. Večina peptida se izloči z blatom, približno 32 % pa nespremenjenega z urinom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic ni vplivala 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 zamaščenostjo jeter.

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 ravnega hormona, 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 oktretid 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 ravnega hormona.

Kancerogenost/kronična toksičnost

Pri podganah, ki so prejemale oktretidijev acetat v dnevni odmerkih 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 oktretida do 2 mg/kg v obliki subkutanih injekcij 98 tednov, niti pri psih, ki so jih zdravili z dnevnimi subkutanimi odmerki zdravila 52 tednov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mlečna kislina
manitol (E421)
natrijev hidrogenkarbonat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Oktretidijev acetat ni stabilen v raztopini popolne parenteralne prehrane (*TPN - angl. Total Parenteral Nutrition*).

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.
Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
Ampule lahko do dva tedna hranite pri temperaturi do 30 °C.
Za pogoje shranjevanja po odprtju in po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne ampule iz stekla tipa 1 z označeno piko za lažje odpiranje, označene z dvema barvnima obročema, ki vsebujejo bistro brezbarvno raztopino.
Sandostatin 0,1 mg/ml: en moder in en zelen obroč.
Sandostatin 0,5 mg/ml: en moder in en rožnat obroč.

JAZMP-IB/059 - 15.12.2023

Pakiranja po 3, 5, 6, 10, 20 ali 50 ampul na kartonastem podstavku, vložnem v škatlo. Skupna pakiranja po 10 pakiranj, vsako vsebuje 3 ampule.

Na trgu morda ni vseh navedenih jakosti ali pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ampule so namenjene za enkratno uporabo. Odpreti jih je treba tik pred uporabo in morebitno neuporabljeni raztopino ustrezno zavreči.

Subkutana uporaba

Bolniki, ki si bodo zdravilo dajali sami v obliki subkutane injekcije, morajo prejeti natančna navodila s strani zdravnika ali medicinske sestre.

Za zmanjšanje lokalnih težav priporočamo, naj raztopina pred injiciranjem doseže sobno temperaturo. Več zaporednih injekcij v kratkih presledkih na istem mestu odsvetujemo.

Intravenska infuzija

Zdravila za parenteralno aplikacijo je treba pred uporabo pregledati, da v raztopini niso prisotni delci in da raztopina ni drugačne barve. Pred dajanjem v obliki intravenske infuzije je treba zdravilo razredčiti. Zdravilo Sandostatin (oktreotidijev acetat) je fizikalno in kemijsko stabilno 24 ur v sterilni fiziološki raztopini natrijevega klorida ali sterilni 5-odstotni raztopini glukoze v vodi. Ker pa zdravilo Sandostatin lahko vpliva na homeostazo glukoze, je priporočeno, da raje uporabite raztopino natrijevega klorida kot raztopino glukoze. Razredčena raztopina je pri temperaturi do 25 °C fizikalno in kemijsko stabilna najmanj 24 ur. Z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino treba uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, so čas shranjevanja in pogoji hranjenja odgovornost uporabnika.

Vsebino ene 0,5 mg ampule je praviloma treba raztopiti v 60 ml fiziološke raztopine, nastalo raztopino pa infundirati z infuzijsko črpalko. To naj se ponavlja, dokler ni doseženo predpisano trajanje zdravljenja.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Dodatne informacije

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova 57
1000 Ljubljana

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

H/92/01395/002-003

H/92/01395/013-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve. 17. julij 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 18. oktober 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani:

Slovenija/Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.