

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sandostatin 0,1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Sandostatin 0,5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,1 mg oktreotida u obliku oktreotidacetata.
Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,5 mg oktreotida u obliku oktreotidacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontrola simptoma i sniženje razine hormona rasta (GH; *engl. growth hormone*) i IGF-1 u plazmi u bolesnika s akromegalijom u kojih odgovarajuća kontrola nije postignuta kirurškim zahvatom ili radioterapijom. Sandostatin je također indiciran u bolesnika s akromegalijom u kojih kirurški zahvat nije prikladan ili željen od strane bolesnika, ili u prijelaznom razdoblju dok radioterapija ne postigne potpuni učinak.

Olakšavanje simptoma povezanih s funkcionalnim gastroenteropankreatičkim (GEP) endokrinim tumorima, na primjer karcinoidni tumori s obilježjima karcinoidnog sindroma (vidjeti dio 5.1).

Sandostatin nije antitumorska terapija te ne dovodi do izlječenja u ovih bolesnika.

Prevenција komplikacija nakon kirurškog zahvata na gušterači.

Hitno zbrinjavanje radi zaustavljanja krvarenja i zaštite od ponovnog krvarenja uzrokovanog gastroezofagealnim varikozitetima u bolesnika s cirozom. Sandostatin treba primjenjivati zajedno sa specifičnom terapijom, poput endoskopske skleroterapije.

Liječenje adenoma hipofize koji luče TSH:

- kada se izlučivanje nije normaliziralo nakon kirurškog zahvata i/ili radioterapije;
- u bolesnika u kojih kirurški zahvat nije prikladan;
- u ozračenih bolesnika, dok radioterapija ne postane učinkovita.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Akromegalija

Na početku 0,05 do 0,1 mg putem potkožne (s.c.) injekcije svakih 8 ili 12 sati. Prilagođavanje doze treba temeljiti na mjesečnim procjenama GH i IGF-1 razina (cilj: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 unutar normalnog raspona) te kliničkim simptomima i podnošljivosti lijeka. U većine bolesnika, optimalna dnevna doza će biti 0,3 mg. Maksimalna doza od 1,5 mg na dan se ne smije prekoračiti. U bolesnika na stabilnoj dozi Sandostatina potrebno je određivati GH i IGF-1 svakih 6 mjeseci.

Ako ne dođe do značajnog sniženja GH razina i ne postigne se poboljšanje kliničkih simptoma unutar 3 mjeseca od početka liječenja Sandostatinom, terapiju treba prekinuti.

Gastroenteropankreatički endokrini tumori

Na početku 0,05 mg jednom ili dvaput na dan putem s.c. injekcije. Ovisno o kliničkom odgovoru, učinku na razine hormona koje proizvodi tumor (u slučajevima karcinoidnih tumora, na lučenje 5-hidroksiindolactene kiseline u mokraći), i o podnošljivosti, doziranje se može postepeno povećavati na 0,1 do 0,2 mg 3 puta na dan. U iznimnim okolnostima mogu biti potrebne više doze. Doze održavanja moraju se individualno prilagođavati.

Ako ne dođe do zadovoljavajućeg odgovora u karcinoidnih tumora unutar 1 tjedna liječenja maksimalno podnošljivom dozom Sandostatina, terapija se ne smije nastaviti.

Komplikacije nakon kirurškog zahvata na gušterači

0,1 mg 3 puta na dan putem s.c. injekcije tijekom 7 uzastopnih dana, primjena započinje na dan kirurškog zahvata, najmanje 1 sat prije laparotomije.

Krvarenje gastroezofagealnih varikoziteta

25 mikrograma/sat tijekom 5 dana putem kontinuirane intravenske (i.v.) infuzije. Sandostatin se može primjenjivati razrijeđen s fiziološkom otopinom.

U bolesnika s cirozom i krvarenjem gastroezofagealnih varikoziteta, Sandostatin se dobro podnosi pri kontinuiranim i.v. dozama do 50 mikrograma/sat tijekom 5 dana (vidjeti dio 4.9).

Liječenje adenoma hipofize koji luče TSH

Doziranje koje je općenito djelotvorno je 100 mikrograma tri puta na dan putem s.c. injekcije. Doza se može prilagoditi u skladu s odgovorima TSH-a i hormona štitnjače. Za procjenu učinkovitosti biti će potrebno najmanje 5 dana liječenja.

Primjena u starijih osoba

Ne postoje dokazi o smanjenoj podnošljivosti ili potrebi za drugačijim doziranjem u starijih bolesnika liječenih Sandostatinom.

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo sa Sandostatinom u djece.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s cirozom jetre poluvrijeme života lijeka može biti produljeno, radi čega je potrebno prilagoditi dozu održavanja.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Oštećena funkcija bubrega ne utječe na ukupnu izloženost (AUC) oktreetidu primijenjenom putem s.c. injekcije, stoga nije potrebno prilagođavanje doze Sandostatina.

Način primjene

Sandostatin se može primijeniti direktno putem potkožne (s.c.) injekcije ili putem intravenske (i.v.) infuzije nakon razrjeđivanja. Za dodatne upute o rukovanju i upute o razrjeđivanju lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

S obzirom na to da se tumori hipofize koji izlučuju GH mogu katkad proširiti i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. oštećenja vidnog polja), važno je da svi bolesnici budu pomno nadzirani. Ako se dokaže širenje tumora, bolesniku se mogu preporučiti drugi postupci liječenja.

U bolesnica s akromegalijom terapijska korist sniženja razine hormona rasta (GH) i normalizacije koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) može se očitovati ponovnom uspostavom plodnosti. Bolesnice reproduktivne dobi potrebno je upozoriti da tijekom liječenja oktreotidom, ako je potrebno, koriste djelotvornu kontracepciju (vidjeti također dio 4.6).

U bolesnika koji se dugotrajno liječe oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju štitnjače.

Tijekom terapije oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju jetre.

Kardiovaskularni događaji

Prijavljeni su česti slučajevi bradikardije. Može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili tvari koje kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.5).

Atrioventrikulski blokovi (uključujući potpuni atrioventrikulski blok) prijavljeni su u bolesnika koji su primali visoke doze kontinuiranom infuzijom (100 mikrograma/sat) i u bolesnika koji su primali bolus oktreotida intravenski (50 mikrograma bolusa i nakon toga kontinuiranu infuziju u dozi od 50 mikrograma/sat). Stoga se ne smije prekoračiti maksimalna doza od 50 mikrograma/sat (vidjeti dio 4.2). Bolesnicima koji primaju oktreotid intravenski u visokim dozama treba na odgovarajući način nadzirati srčanu funkciju.

Poremećaji žuči i vezani događaji

Kolelitijaza je vrlo česti događaj tijekom liječenja Sandostatinom i može se povezati s kolecistitisom i proširenjem žučnog kanala (vidjeti dio 4.8). Osim toga, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi kolangitisa kao komplikacije kolelitijaze u bolesnika koji primaju Sandostatin. Preporučuje se ultrazvučna pretraga žučnog mjehura prije, kao i u približno 6- do 12-mjesečnim intervalima tijekom terapije Sandostatinom.

GEP endokrini tumori

Tijekom liječenja Sandostatinom rijetko se može javiti nagli gubitak simptomatske kontrole nad gastroenteropankreatičkim endokrinim tumorima s naglim ponovnim nastankom teških simptoma. Ako se liječenje zaustavi, simptomi se mogu pogoršati ili ponovno javiti.

Metabolizam glukoze

Sandostatin može utjecati na regulaciju glukoze zbog svog inhibitornog djelovanja na hormon rasta, glukagon i inzulin. Postprandijalna tolerancija glukoze može biti poremećena, a u nekim se slučajevima kao rezultat dugotrajne primjene može javiti stanje trajne hiperglikemije. Također je bila prijavljena i hipoglikemija.

U bolesnika s inzulinomima oktreotid može, zbog svog relativno jačeg inhibicijskog učinka na izlučivanje GH-a i glukagona nego inzulina, te zbog kraćeg trajanja njegovog inhibicijskog djelovanja na inzulin, produljiti i pojačati trajanje hipoglikemije. Te bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom uvođenja terapije Sandostatonom te pri svakoj promjeni doze. Izražene fluktuacije u koncentraciji glukoze u krvi mogu se smanjiti češćom primjenom nižih doza.

Primjena Sandostatina može smanjiti potrebu za inzulinom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa I. U osoba koje ne boluju od šećerne bolesti, kao i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa II s djelomično očuvanim rezervama inzulina, primjena Sandostatina može rezultirati post-prandijalnim porastom glikemije. Stoga se savjetuje nadzor nad tolerancijom glukoze i antidijabetičkim liječenjem.

Ezofagealni varikoziteti

Budući da nakon epizoda krvarenja iz ezofagealnih varikoziteta postoji povećani rizik od razvoja šećerne bolesti ovisne o inzulinu ili od promjena u potrebama za inzulinom u bolesnika s već postojećom šećernom bolešću, obvezno je odgovarajuće praćenje razina glukoze u krvi.

Reakcije na mjestu primjene

U ispitivanju toksičnosti na štakorima, prvenstveno mužjacima, u trajanju od 52 tjedna, zapažen je nastanak sarkoma na mjestu s.c. injekcije samo pri najvišoj dozi (oko 8 puta veća od najviše doze koja se primjenjuje u ljudi temeljeno na ukupnoj površini tijela). U ispitivanju toksičnosti na psima u trajanju od 52 tjedna, na mjestu s.c. injekcije nisu se pojavile hiperplastičke niti neoplastičke promjene. U bolesnika liječenih Sandostatonom u trajanju do 15 godina nije zabilježen nastanak tumorskih tvorbi na mjestu primjene injekcije. Svi do sada dostupni podaci ukazuju da su nalazi u štakora specifični za vrstu te da nisu značajni za primjenu lijeka u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Prehrana

Oktreotid može u nekih bolesnika promijeniti apsorpciju masnoća iz hrane.

U nekih bolesnika koji su primali terapiju oktreotidom bila je zamijećena snižena razina vitamina B12 i poremećen nalaz Schillingova testa. Tijekom terapije Sandostatonom preporučuje se praćenje razine vitamina B12 u bolesnika u kojih je već prije zabilježen manjak vitamina B12.

Funkcija gušterače

Egzokrina insuficijencija gušterače (engl. *pancreatic exocrine insufficiency*, PEI) uočena je u nekih bolesnika koji su primali terapiju oktreotidom za liječenje gastroenteropankreatičkih neuroendokrinih tumora. Simptomi PEI-a mogu uključivati steatoreju, mekanu stolicu, nadutost u abdomenu i gubitak težine. U simptomatskih bolesnika treba razmotriti probir i odgovarajuće liječenje PEI-a u skladu s kliničkim smjernicama.

Sadržaj natrija

Sandostatin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili tvari koje kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita može biti potrebno kada se istodobno primjenjuje Sandostatin (vidjeti dio 4.4).

Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina i antidijabetika kada se istodobno primjenjuje Sandostatin (vidjeti dio 4.4).

Otkriveno je da Sandostatin smanjuje crijevnu apsorpciju ciklosporina i odgađa apsorpciju cimetidina.

Istodobna primjena oktreotida i bromokriptina povećava bioraspoloživost bromokriptina.

Ograničeni objavljeni podaci ukazuju na to da analozi somatostatina mogu smanjiti metabolički klirens tvari za koje je poznato da se metaboliziraju putem enzima citokroma P450, što može biti uzrokovano supresijom hormona rasta. S obzirom da se ne može isključiti ovakav mogući učinak oktreotida, potreban je oprez kod primjene lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 i imaju nizak terapijski indeks (npr. kinidin, terfenadin).

Istodobna primjena s radioaktivnim analozima somatostatina

Somatostatin i njegovi analozi, kao što je oktreotid, kompetitivno se vežu na somatostatinske receptore te mogu utjecati na učinkovitost radioaktivnih analoga somatostatina.

Primjenu Sandostatina treba izbjegavati 24 sata prije primjene lutecij (^{177}Lu) oksodotreotida, radiofarmaceutika koji se veže na somatostatinske receptore.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni oktreotida u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća) i u otprilike jedne trećine slučajeva ishodi trudnoće su nepoznati. Većina slučajeva je zaprimljena nakon stavljanja oktreotida u promet, a više od 50% izloženih trudnoća je prijavljeno u bolesnica s akromegalijom. Većina je žena bila izložena oktreotidu tijekom prvog tromjesečja trudnoće u dozama od 100-1200 mikrograma/dan potkožno primijenjenog Sandostatina ili od 10-40 mg/mjesec Sandostatin LAR-a. Kongenitalne anomalije su prijavljene u otprilike 4% slučajeva trudnoća s poznatim ishodom. U tim slučajevima ne sumnja se na uzročnu povezanost s oktreotidom.

U slučajevima trudnoća s primjenom oktreotida i poznatim ishodom trudnoće nije bilo slučajeva prirođene anomalije ili malformacije.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavanje primjene Sandostatina tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oktreotid u majčino mlijeko žena. Ispitivanja u životinja pokazuju da se oktreotid izlučuje u mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti tijekom liječenja Sandostatinom.

Plodnost

Nije poznato ima li oktreotid učinak na plodnost u ljudi. Kod muških potomaka ženki koje su tretirane tijekom trudnoće i dojenja otkriveno je kasno spuštanje testisa. Oktreotid, međutim, nije narušavao plodnost u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 1 mg/kg tjelesne težine na dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sandostatin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati oprez ako prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima osjete omaglicu, asteniju/umor, ili glavobolju tijekom liječenja Sandostatinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave tijekom terapije oktreetidom uključuju poremećaje probavnog sustava, poremećaje živčanog sustava, poremećaje jetre i žuči, te poremećaje metabolizma i prehrane.

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u kojima je bio primijenjen oktreetid su bile proljev, bol u trbuhu, mučnina, nadutost, glavobolja, kolelitijaza, hiperglikemija i konstipacija. Ostale često prijavljene nuspojave su bile omaglica, lokalizirana bol, žučni talog, poremećaj funkcije štitnjače (npr. snižen tireotropin [TSH], snižen ukupni T4 te snižen slobodni T4), rijetke stolice, poremećaj tolerancije glukoze, povraćanje, astenija i hipoglikemija.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave, nabrojane u Tablici 1, bile su prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s oktreetidom:

Nuspojave (Tablica 1) su poredane po učestalosti, najčešće su navedene prve, uz sljedeću dogovornu podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirana izvješća. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Proljev, bol u trbuhu, mučnina, konstipacija, nadutost.
Često:	Dispepsija, povraćanje, nadimanje trbuha, steatoreja, rijetke stolice, promjena boje stolice.
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Glavobolja.
Često:	Omaglica.
Endokrini poremećaji	
Često:	Hipotireoza, poremećaj štitnjače (npr. snižen TSH, snižen ukupni T4 i snižen slobodni T4).
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često:	Kolelitijaza.
Često:	Kolecistitis, žučni talog, hiperbilirubinemija.
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	Hiperglikemija.
Često:	Hipoglikemija, poremećaj tolerancije glukoze, anoreksija.
Manje često:	Dehidracija.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Reakcije na mjestu primjene injekcije.
Često:	Astenija.
Pretrage	
Često:	Povišene razine transaminaza.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Svrbež, osip, alopecija.
Poremećaji dišnog sustava	
Često:	Dispneja.
Srčani poremećaji	
Često:	Bradikardija.
Manje često:	Tahikardija.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Spontano prijavljene nuspojave, prikazane u Tablici 2, su prijavljene dobrovoljno te nije uvijek moguće pouzdano odrediti učestalost ili uzročnu povezanost s obzirom na izloženost lijeku.

Tablica 2 Nuspojave dobivene iz spontanijh prijaja

Poremećaji krvi i limfnog sustava Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava Anafilaksija, alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Urtikarija
Poremećaji jetre i žuči Akutni pankreatitis, akutni hepatitis bez kolelitijaze, kolestatski hepatitis, kolestaza, žutica, kolestatska žutica.
Srčani poremećaji Aritmije.
Pretrage Povišene razine alkalne fosfataze, povišene razine gama glutamil transferaze.

Opis odabranih nuspojava

Žučni mjehur i povezane reakcije

Pokazalo se da analozi somatostatina inhibiraju kontraktilnost žučnog mjehura i smanjuju izlučivanje žuči, koje može dovesti do poremećaja žučnog mjehura ili žučnog taloga. Stvaranje žučnih kamenaca prijavljeno je u 15 do 30% osoba koje dugotrajno primaju Sandostatin s.c.. Incidencija u općoj populaciji (40 do 60 godina) je oko 5 do 20%. Ako se žučni kamenci pojave, obično su asimptomatski; simptomatski kamenci trebaju se liječiti ili otapanjem pomoću žučnih kiselina ili kirurškim zahvatom.

Poremećaji probavnog sustava

U rijetkim slučajevima, gastrointestinalne nuspojave mogu nalikovati akutnoj opstrukciji tankog crijeva s progresivnom distenzijom trbuha, teškom epigastričnom boli, pojačanom osjetljivošću i napetošću trbuha.

Poznato je da se učestalost gastrointestinalnih štetnih događaja, tijekom kontinuiranog liječenja, s vremenom smanjuje.

Pojava probavnih nuspojava može se smanjiti izbjegavanjem obroka u vrijeme s.c. primjene Sandostatina, odnosno ubrizgavanjem injekcija između obroka ili prije odlaska na spavanje.

Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije

Preosjetljivost i alergijske reakcije prijavljene su nakon stavljanja u promet. Kada se pojave, uglavnom zahvaćaju kožu, rijetko usta i dišne puteve. Prijavljeni su izolirani slučajevi anafilaktičkog šoka.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Bol ili osjećaj bockanja, trnaca ili pečenja na mjestu potkožne injekcije, praćeno crvenilom i oticanjem, rijetko traje dulje od 15 minuta. Lokalni osjećaj nelagode se može umanjiti tako da se prije ubrizgavanja injekcije omogući da otopina postigne sobnu temperaturu, ili ubrizgavanjem manjeg volumena koncentriranije otopine.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Iako se izlučivanje masnoće stolicom može povećati, do danas nema dokaza da dugotrajno liječenje oktretotidom dovodi do nutritivnih nedostataka zbog malapsorpcije.

Enzimi gušterače

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je akutni pankreatitis unutar prvih sati ili dana liječenja Sandostatinom s.c. te bi se povukao prestankom primjene lijeka. Osim toga, u bolesnika dugotrajno liječenih Sandostatinom s.c. bio je prijavljen kolelitijazom izazvan pankreatitis.

Srčani poremećaji

Bradikardija je česta nuspojava analoga somatostatina. I u bolesnika s akromegalijom i u bolesnika s karcinoidnim sindromom su bile zamijećene promjene EKG-a kao što je produljenje QT intervala, promjena položaja osi, rana repolarizacija, niska voltaža, poremećaj odnosa R/S zubaca, rana progresija R zubca te nespecifične promjene ST-T segmenta. Povezanost ovih događaja s oktreotidacetatom nije utvrđena, jer je veliki dio ovih bolesnika imao bolest srca u podlozi (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija

Trombocitopenija je prijavljena nakon stavljanja u promet, naročito tijekom liječenja Sandostatinom (i.v.) u bolesnika s cirozom jetre. Reverzibilna je nakon prestanka liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljen je ograničen broj slučajnih predoziranja Sandostatinom u odraslih i djece. U odraslih doze su bile u rasponu od 2400-6000 mikrograma/dan primijenjene u neprekidnoj infuziji (100-250 mikrograma/sat) ili potkožno (1000 mikrograma tri puta na dan). Prijavljene nuspojave bile su aritmija, hipotenzija, arrest srca, hipoksija mozga, pankreatitis, steatozni hepatitis, proljev, slabost, letargija, gubitak tjelesne težine, hepatomegalija i laktična acidoza. Atrioventrikulski blokovi (uključujući potpuni atrioventrikulski blok) prijavljeni su u bolesnika koji su primali kontinuiranu infuziju u dozi od 100 mikrograma/sat i/ili bolus oktreotida intravenski (50 mikrograma bolusa i nakon toga kontinuiranu infuziju u dozi od 50 mikrograma/sat).

U djece su doze bile u rasponu od 50-3000 mikrograma/dan primijenjene u neprekidnoj infuziji (2,1-500 mikrograma/sat) ili potkožno (50-100 mikrograma). Jedina prijavljena nuspojava je bila blaga hiperglikemija.

Nisu bile prijavljene neočekivane nuspojave u bolesnika s karcinomom koji su primali Sandostatin u dozama od 3000-30 000 mikrograma na dan potkožno u podijeljenim dozama.

Predoziranje se liječi simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB02

Oktreotid je sintetski oktapeptidni derivat prirodnog somatostatina, sa sličnim farmakološkim učincima, ali sa značajno duljim djelovanjem. On inhibira patološki povišeno lučenje hormona rasta (GH), kao i peptida i serotonina koje stvara GEP endokrini sustav.

U životinja je oktreotid potentniji inhibitor oslobađanja GH-a, glukagona i inzulina nego somatostatin, s većom selektivnošću za supresiju GH-a i glukagona.

U zdravih ispitanika se pokazalo da Sandostatin inhibira:

- oslobađanje GH-a stimulirano argininom, tjelesnom aktivnošću i inzulinom izazvanom hipoglikemijom,
- postprandijalno oslobađanje inzulina, glukagona, gastrina, drugih peptida GEP sustava i argininom stimulirano oslobađanje inzulina i glukagona,
- oslobađanje tireotropina (TSH) stimulirano hormonom koji oslobađa tireotropin (TRH).

Za razliku od somatostatina, oktreotid jače inhibira GH-a nego inzulin i nakon prestanka njegove primjene nema ponovne („rebound“) hipersekrecije hormona (tj. GH-a u bolesnika s akromegalijom).

U bolesnika s akromegalijom, Sandostatin snižava razine GH-a i IGF-1 u plazmi. Sniženje za 50% ili više javlja se u više od 90% bolesnika, a sniženje GH-a u serumu <5 ng/ml može se postići u otprilike pola svih slučajeva. U većine bolesnika Sandostatin značajno smanjuje kliničke simptome bolesti, kao što su glavobolja, oticanje kože i mekih tkiva, hiperhidroza, artralgiya, parestezije. U bolesnika s velikim adenomom hipofize, liječenje Sandostatinom može rezultirati određenim smanjenjem tumorske mase.

U bolesnika s funkcionalnim tumorima GEP endokrinog sustava, Sandostatin, zbog svojih različitih endokrinih učinaka, modificira određen broj kliničkih obilježja. Kliničko poboljšanje i simptomatska korist javljaju se u bolesnika koji još uvijek imaju simptome povezane s tumorom usprkos prethodnim terapijama, koje mogu uključivati kirurški zahvat, embolizaciju jetrene arterije i razne kemoterapije, npr. streptozocin i 5-fluorouracil.

Učinci Sandostatina u različitim vrstama tumora su sljedeći

Karcinoidni tumori

Primjena Sandostatina može rezultirati ublaživanjem simptoma, osobito crvenila praćenog vrućinom i proljeva. U mnogim je slučajevima to praćeno i padom serotonina u plazmi te smanjenim izlučivanjem 5-hidroksiindolactene kiseline mokraćom.

Vipomi

Biokemijska karakteristika ovih tumora je hiperprodukcija vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). U većini slučajeva primjena Sandostatina rezultira ublažavanjem teškog sekretornog proljeva karakterističnog za to stanje, s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života. To je praćeno i poboljšanjem u pratećem poremećaju elektrolita, npr. hipokalijemiji, čime se omogućava ukidanje enteralne i parenteralne nadoknade tekućine i elektrolita. U nekih bolesnika snimanje kompjuteriziranom tomografijom upućuje na usporavanje ili zaustavljanje progresije tumora, ili čak i smanjivanje tumora, osobito metastaza u jetri. Kliničko poboljšanje obično prati sniženje razine VIP-a u plazmi, koji može doći na normalne vrijednosti.

Glukagonomi

Primjena Sandostatina u većini slučajeva rezultira znatnim poboljšanjem nekrolitičkog, migrirajućeg osipa karakterističnog za ovo stanje. Učinak Sandostatina na blagu šećernu bolest, koja se često javlja u ovih bolesnika, nije izražen i općenito ne rezultira smanjenjem potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima. Sandostatin dovodi do smanjenja proljeva, te posljedično i do povećanja tjelesne težine bolesnika. Iako primjena Sandostatina često dovodi do izravnog sniženja razine glukagona u plazmi, ovo sniženje se općenito ne zadržava tijekom dugotrajne primjene, unatoč kontinuiranom simptomatskom poboljšanju.

Gastrinomi/Zollinger-Ellisonov sindrom

Terapija inhibitorima protonске pumpe ili blokatorima H₂ receptora općenito kontrolira povećano lučenje želučane kiseline. Međutim, inhibitori protonске pumpe ili blokatori H₂ receptora možda neće primjereno ublažiti proljev koji je također istaknuti simptom. Sandostatin može pomoći u dodatnom smanjivanju povećanog lučenja želučane kiseline i ublažiti simptome, uključujući proljev, budući da omogućuje supresiju povišenih razina gastrina u nekih bolesnika.

Inzulinomi

Primjena Sandostatina uzrokuje smanjenje razine cirkulirajućeg imunoreaktivnog inzulina koje, međutim, može biti kratkog trajanja (oko 2 sata). U bolesnika s operabilnim tumorima Sandostatin može pomoći u predoperativnom obnavljanju i održavanju normoglikemije. U bolesnika s neoperabilnim dobroćudnim ili zloćudnim tumorima, glikemijska kontrola može se poboljšati bez istodobnog održanog smanjenja razine cirkulirajućeg inzulina.

Komplikacije nakon kirurškog zahvata na gušterači

Za bolesnike koji se podvrgnu kirurškom zahvatu na gušterači, peri- i postoperativna primjena Sandostatina smanjuje incidenciju tipičnih postoperativnih komplikacija (npr. pankreasna fistula, apsces i naknadna sepsa, postoperativni akutni pankreatitis).

Krvareći gastroezofagealni varikoziteti

U bolesnika koji imaju krvareće gastroezofagealne varikozitete uzrokovane cirozom, primjena Sandostatina u kombinaciji sa specifičnom terapijom (npr. skleroterapijom) povezana je s boljom kontrolom krvarenja i ranog ponovnog krvarenja, smanjenjem potrebe za transfuzijom i poboljšanim 5-dnevnim preživljenjem. Iako precizan način djelovanja Sandostatina nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da Sandostatin smanjuje splahnični protok krvi putem inhibicije vazoaktivnih hormona (npr. VIP, glukagon).

Liječenje adenoma hipofize koji luče TSH

Učinci liječenja Sandostatinom bili su prospektivno uočeni u 21 bolesnika i objedinjeni sa serijom od 37 objavljenih slučajeva. Među 42 bolesnika s ocjenjivim biokemijskim podacima, 81% bolesnika (n=34) bio je sa zadovoljavajućim rezultatima (najmanje 50%-tno smanjenje TSH-a i posljedično smanjenje hormona štitnjače), dok je 67% (n=28) imao normalizaciju TSH-a i hormona štitnjače. U tih bolesnika, odgovor je održan tijekom trajanja liječenja (do 61 mjesec, srednja vrijednost 15,7 mjeseci).

Vezano uz kliničke simptome, jasno poboljšanje je prijavljeno u 19 od 32 bolesnika s kliničkom hipertireozom. Smanjenje volumena tumora veće od 20% je uočeno u 11 slučajeva (41%) uz smanjenje veće od 50% u 4 slučajeva (15%). Najranije smanjenje je prijavljeno nakon 14 dana liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon s.c. injekcije, Sandostatin se brzo i potpuno apsorbira. Vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar 30 minuta.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi 0,27 l/kg, a ukupni tjelesni klirens iznosi 160 ml/min. Vežanje na bjelančevine plazme iznosi do 65%. Količina Sandostatina vežanog na krvne stanice je zanemariva.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije nakon potkožne primjene iznosi 100 minuta. Nakon intravenske injekcije eliminacija je dvofazna, s poluvijekom od 10 odnosno 90 minuta. Većina peptida se eliminira putem stolice, dok se otprilike 32% izlučuje nepromijenjeno mokraćom.

Posebne populacije bolesnika

Oštećena funkcija bubrega nije utjecala na ukupnu izloženost (AUC) oktreetidu primijenjenim putem s.c. injekcije.

Kapacitet eliminacije može se smanjiti u bolesnika s cirozom jetre, ali ne u bolesnika s masnom jetrom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti u životinja nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Reproduktivna ispitivanja u životinja nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka, učinaka na embrio/fetus ili drugih reproduktivnih učinaka uzrokovanih oktreetidom uz doze do 1 mg/kg/dan primijenjene roditeljima. U potomaka štakora uočena je određena retardacija fiziološkog rasta koja je bila prolazna i mogla se pripisati inhibiciji GH-a koju je uzrokovala prekomjerna farmakodinamička aktivnost (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena specifična ispitivanja u mladim štakora. U ispitivanjima pred i postnatalnog razvoja uočeni su smanjeni rast i sazrijevanje u F1 potomaka ženki koje su dobivale oktreetid tijekom cijele trudnoće i razdoblja laktacije. Kasno spuštanje testisa otkriveno je kod muških F1 potomaka, ali plodnost zahvaćenih F1 muških mladunaca ostala je normalna. Gore navedena opažanja bila su prolazna te se stoga smatraju posljedicom inhibicije GH-a.

Kancerogenost/kronična toksičnost

U štakora koji su primali oktreetidacetat u dnevnim dozama do 1,25 mg/kg tjelesne težine, uočeni su fibrosarkomi, pretežno kod mužjaka, na mjestu s.c. injekcije nakon 52, 104 i 113/116 tjedana. Lokalni tumori su se također javljali u kontrolnih štakora, međutim razvoj tih tumora se pripisuje poremećaju fibroplazije izazvanog neprekidnim nadražajnim učincima na mjestima primjene injekcije i pojačanog nosačem od kisele mliječne kiseline/manitola. To je nespecifična reakcija tkiva koja je izgleda specifična za štakore. Neoplastične lezije nisu bile uočene niti u miševa koji su primali dnevne s.c. injekcije oktreetida pri dozama do 2 mg/kg tijekom 98 tjedana, niti u pasa liječenih dnevnim s.c. injekcijama lijeka tijekom 52 tjedna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktatna kiselina
manitol (E421)
natrijev hidrogenkarbonat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Oktreetidacetat nije stabilan u otopinama za potpunu parenteralnu prehranu.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja.

Razrijeđene otopine se moraju primijeniti odmah nakon pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Ampule se mogu čuvati na temperaturi ispod 30°C do 2 tjedna.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna ampula od stakla tipa I s jednim mjestom loma i dvije obojane prstenaste oznake koja sadrži bistru, bezbojnu otopinu.

Sandostatin 0,1 mg/ml: jedna plava i jedna zelena oznaka

Sandostatin 0,5 mg/ml: jedna plava i jedna ružičasta oznaka

Pakiranja od tri, pet, šest, deset, dvadeset i pedeset ampula pakiranih u kartonskom podlošku, koji je umetnut u vanjsku kutiju.

Višestruka pakiranja od deset pakiranja, svako s po tri ampule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve jačine ili veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu i rukovanje

Ampula je namijenjena za jednokratnu primjenu; treba ju otvoriti neposredno prije primjene, a sav neiskorišteni dio odbaciti.

Potkožna primjena

Bolesnici koji si sami daju lijek putem potkožne injekcije moraju dobiti točne upute od liječnika ili medicinske sestre.

Za smanjenje osjećaja lokalne nelagode, preporučuje se da otopina postigne sobnu temperaturu prije injiciranja. Treba izbjegavati višestruko injiciranje na isto mjesto u kratkim razmacima.

Intravenska primjena

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati ima li promjene boje ili stranih čestica. Za intravensku infuziju lijek se mora razrijediti prije primjene. Sandostatin (oktrotidacetat) fizikalno je i kemijski stabilan 24 sata u sterilnim fiziološkim otopinama ili sterilnim otopinama 5% glukoze u vodi. Međutim, budući da Sandostatin može utjecati na homeostazu glukoze, prednost ima korištenje fiziološke otopine. Razrijeđene otopine fizikalno su i kemijski stabilne najmanje 24 sata na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Sadržaj jedne ampule od 0,5 mg/ml obično treba razrijediti u 60 ml fiziološke otopine, a dobivenu otopinu ubrizgati pomoću infuzijske pumpe. To treba ponavljati koliko je puta potrebno dok se ne postigne propisano trajanje liječenja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandostatin 0,1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-698681159
Sandostatin 0,5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-463777391

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.12.2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.