

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sandostatin 0,1 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju
oktreotid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je oktreotid acetat.
Jedan ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži 0,1 mg oktreotida.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem
Sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. nema natrija

Za cijelu listu pomoćnih supstanci, pogledati odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Rastvor je bezbojan i bistar.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatska kontrola i redukcija hormona rasta (*engl.* GH-growth hormone) i IGF-1 nivoa u plazmi u pacijenata sa akromegalijom koji nisu odgovarajuće kontrolisani operacijom ili radioterapijom. Tretman Sandostatinom je također indiciran u pacijenata sa akromegalijom kod kojih operativni zahvat nije prikladan ili prihvatljiv, ili u međuperiodu dok radioterapija ne postane potpuno efektivna.

Olakšavanje simptoma povezanih s funkcionalnim gastro-entero-pankreatičkim (GEP) endokrinim tumorima, npr. karcinoidni tumori sa karakteristikama karcinoidnog sindroma (vidjeti dio 5.1).

Sandostatin nije antitumorska terapija, te nije kurativan u ovih bolesnika.

Prevenција komplikacija nakon operacije pankreasa.

Hitno liječenje za zaustavljanje krvarenja i sprječavanje ponovnog krvarenja usljed gastro-ezofagealnih variksa kod pacijenata sa cirozom. Sandostatin treba koristiti zajedno sa specifičnom terapijom poput endoskopske skleroterapije.

Liječenje TSH-sekretujućih adenoma hipofize:

- kada sekrecija nije normalizovana nakon operacije i/ili radioterapije;

- kod pacijenata kod kojih operativni zahvat nije prikladan;
- kod pacijenata na radioterapiji, dok radioterapija ne postane efektivna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Akromegalija

U početku 0,05 - 0,1 mg svakih 8 do 12 sati putem subkutane (s.c.) injekcije. Prilagođavanje doziranja treba temeljiti na mjesečnim procjenama nivoa GH i IGF-I (cilj: GH < 2,5 ng/ml; IGF-I unutar normalnog raspona), te kliničkim simptomima, kao i podnošljivosti. Kod većine pacijenata, optimalna dnevna doza će biti 0,3 mg. Maksimalnu dozu od 1,5 mg na dan ne treba prekoračivati. Kod bolesnika na stabilnoj dozi Sandostatina, procjenu GH-a i IGF-a treba vršiti svakih 6 mjeseci.

Ukoliko ne dođe do značajnog smanjenja GH i do poboljšanja kliničkih simptoma unutar 3 mjeseca od početka liječenja Sandostatinom, terapiju treba prekinuti.

Gastro-entero-pankreatični endokrini tumori

U početku 0,05 mg jednom ili dvaput dnevno putem s.c. injekcije. Ovisno o kliničkom odgovoru, efektu na nivo hormona koje proizvodi tumor (u slučaju karcinoidnih tumora, dejstvo na urinarnu ekskreciju 5-hidroksiindol acetatne kiseline) i podnošljivosti, doza se može postepeno povećavati do 0,1 mg do 0,2 mg 3 puta dnevno. U iznimnim okolnostima mogu biti potrebne više doze. Doze održavanja se individualno podešavaju.

U karcinoidnih tumora, ukoliko ne dođe do zadovoljavajućeg odgovora unutar 1 sedmice liječenja Sandostatinom uz maksimalnu podnošljivu dozu, terapija se ne treba nastaviti.

Komplikacije nakon hirurških zahvata na gušterači

0,1 mg 3 puta dnevno putem s.c. injekcije tokom 7 uzastopnih dana, a započinje se na dan hirurškog zahvata najmanje jedan sat prije laparotomije.

Krvarenja iz gastro-ezofagealnih variksa

25 mikrograma/sat tokom 5 dana putem kontinuirane intravenske (i.v.) infuzije. Sandostatin se može upotrijebiti rastvoren sa fiziološkom otopinom.

Kod pacijenata sa cirozom i krvarećim gastro-ezofagealnim varikozitetima, Sandostatin se dobro podnosi na kontinuiranim i.v. dozama do 50 mikrograma/sat u trajanju od 5 dana (vidjeti dio 4.9).

Liječenje TSH-sekretujućih adenoma hipofize

Najefikasnija doza u većini slučajeva je 100 mikrograma tri puta dnevno putem s.c. injekcije. Doza se može podešavati na osnovu odgovora TSH i tireoidnih hormona. Potrebno je najmanje 5 dana terapije kako bi se odredila efikasnost.

Primjena kod starijih

Kod starijih bolesnika liječenih Sandostatinom, ne postoji dokaz o smanjenoj podnošljivosti ili potrebom za izmijenjenim doziranjem.

Primjena kod djece

Iskustvo sa Sandostatinom u djece je ograničeno.

Upotreba kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom

U bolesnika s cirozom jetre, poluživot lijeka može biti povećan, stoga može biti potrebno prilagođavanje doze održavanja.

Upotreba kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom

Oštećena bubrežna funkcija ne utiče na ukupnu izloženost (AUC) oktreetidu primijenjenom s.c. injekcijom, stoga nije potrebno prilagođavanje doze Sandostatina.

Način primjene

Sandostatin se može primjeniti direktno subkutanom (s.c.) injekcijom ili intravenskom (i.v.) infuzijom nakon razblaživanja. Za daljnje instrukcije o upotrebi i razblaživanju vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navednih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

Kako se tumori hipofize koji luče hormon rasta mogu katkad proširiti i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. oštećenja vidnog polja), važno je da svi bolesnici budu pomno praćeni. Ako se pojave dokazi širenja tumora, može se savjetovati alternativno lijećenje.

Terapijska korist u vidu redukcije nivoa hormona rasta (GH) i normalizacija koncentracije insulinu-sličnog faktora rasta (IGF-1) kod ženskih pacijenata sa akromegalijom može potencijalno obnoviti plodnost. Žene u reproduktivnom periodu treba savjetovati da koriste adekvatnu kontracepciju ukoliko je to neophodno, za vrijeme terapije oktreetidom (vidjeti dio 4.6).

Kod bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju oktreetidom potrebno je pratiti funkciju štitnjače.

Tokom terapije oktreetidom potrebno je pratiti funkciju jetre.

Događaji vezani za kardiovaskularni sistem

Prijavljeni su česti slučajevi bradikardije. Može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili agenasa za kontrolu tečnosti i balans elektrolita (vidi dio 4.5).

Atrioventrikularni blokovi (uključujući potpuni atrioventrikularni blok) prijavljeni su kod pacijenata koji su primali visoke doze kontinuirane infuzije (100 mikrograma/sat) i kod pacijenata koji su primali bolus oktreetid intravenozno (50 mikrograma bolusa nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 50 mikrograma/sat). Stoga se ne smije prekoračiti maksimalna doza od 50 mikrograma/sat (vidjeti dio 4.2). Pacijente koji primaju visoke doze intravenoznog oktreetida treba držati pod odgovarajućim nadzorom srca.

Žučni mjehur i pojave vezane za žučni mjehur

Holelitijaza je veoma učestala reakcija tokom primjene Sandostatina i može biti povezana sa holecistitisom i proširenjem žučnog kanala (vidjeti dio 4.8). Dodatno, zabilježeni su slučajevi holangitisa kao komplikacija holelitijaze kod pacijenata koji su uzimali Sandostatin u postmarketinškom okruženju. Stoga se preporučuje se ultrazvučna pretraga žučnog mjehura prije i u otprilike 6- do 12-mjesečnim intervalima tokom terapije Sandostatinom.

GEP endokrini tumori

Tokom liječenja GEP endokrinih tumora, rijetko se može javiti nagli gubitak kontrole simptoma uspostavljene Sandostatinom, s naglom ponovnom pojavom teških simptoma. Ukoliko se prestane sa terapijom, simptomi se mogu pogoršati ili ponovo vratiti.

Metabolizam glukoze

Zbog svog inhibitornog djelovanja na hormon rasta, glukagon i insulin, Sandostatin može utjecati na regulaciju glukoze. Post-prandijalna tolerancija glukoze može biti oštećena i u nekim slučajevima, stanje perzistentne hiperglikemije može biti inducirano kao rezultat hronične primjene. Zabilježena je i hipoglikemija.

Kod bolesnika s insulinomima oktreetid može pojačati i produžiti trajanje hipoglikemije. To se javlja zbog relativno jačeg efekta na inhibiranje lučenja GH i glukagona nego inhibiranje insulina, kao i zbog kraćeg trajanja inhibitornog djelovanja na insulin. Ovi pacijenti se moraju pažljivo pratiti tokom uvođenja terapije lijekom Sandostatin, i prilikom svake promjene doze. Izražene fluktuacije glukoze u krvi mogu se smanjiti češćom primjenom manjih doza Sandostatina.

Primjena Sandostatina može smanjiti potrebe za insulinom u bolesnika s diabetes mellitusom tipa I. U osoba koje nisu dijabetičari, kao i u bolesnika sa diabetesom tipa II s djelimično intaktnim rezervama insulina, primjena Sandostatina može rezultirati postprandijalnim porastima glikemije. Stoga se preporučuje praćenje tolerancije glukoze i antidijabetičnog tretmana.

Ezofagealni variksi

Odgovarajuće praćenje nivoa glukoze u krvi je obavezno, pošto nakon krvarenja iz ezofagealnih variksa postoji povećan rizik za nastanak insulin-zavisnog dijabetesa ili rizik od izmijenjene potrebe za insulinom kod pacijenata sa već prisutnim dijabetesom.

Reakcije na mjestu davanja

U 52-sedmičnom ispitivanju toksičnosti na pacovima, uglavnom mužjacima, uočeni su sarkomi na mjestu s.c. injekcije samo kod najvećih doza (oko 8 puta većih od maksimalne doze za ljude, zasnovano na površini tijela). U 52-sedmičnom ispitivanju toksičnosti na psu nisu se javile hiperplastične niti neoplastične lezije na mjestu s.c. injekcije. Nije prijavljen nastanak tumora na mjestu injekcije kod pacijenata liječenih Sandostatinom i do 15 godina. Sve trenutno dostupne informacije ukazuju na to da su nalazi kod pacova specifični za vrstu i da nemaju značaja za primjenu ovog lijeka kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ishrana

Oktreetid može izmijeniti apsorpciju masti iz hrane kod nekih pacijenata.

Smanjeni nivoi vitamina B₁₂ i abnormalni Schillingovi testovi se mogu vidjeti kod nekih pacijenata na terapiji oktreotidom. Praćenje nivoa vitamina B₁₂ i se preporučuje tokom terapije Sandostatonom kod pacijenata koji imaju u anamnezi podatak o smanjenju vitamina B₁₂.

Funkcija pankreasa

Egzokrina insuficijencija pankreasa (PEI) uočena je kod nekih pacijenata koji su primali terapiju oktreotidom za gastroenteropankreatične neuroendokrine tumore. Simptomi PEI-a mogu uključivati steatoreu, rijetku stolicu, nadimanje abdomena i gubitak težine. Kod simptomatskih pacijenata treba razmotriti skrining i odgovarajuće liječenje PEI-a u skladu s kliničkim smjernicama.

Sadržaj natrija

Sandostatin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. u suštini ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neophodno je podešavanje doze lijekova kao što su beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala ili lijekova za kontrolu tečnosti i balansa elektrolita kada se primjenjuju istovremeno sa Sandostatonom (vidjeti dio 4.4).

Može biti potrebno podešavanje doze insulina i antidijabetičkih lijekova kada se primjenjuju istovremeno sa lijekom Sandostatin (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeno je da oktreotid smanjuje crijevnu apsorpciju ciklosporina i odgađa apsorpciju cimetidina.

Istovremena primjena oktreotida i bromokriptina povećava bioraspoloživost bromokriptina.

Ograničeni objavljeni podaci ukazuju na to da analozi somatostatina mogu umanjiti metabolički klirens jedinjenja za koje je poznato da se metaboliziraju putem citohrom P450 enzima, što može biti uzrokovano supresijom hormona rasta. Budući da se ne može isključiti ovakav mogući efekat oktreotida, potreban je oprez kod primjene lijekova koji se većinom metaboliziraju putem CYP3A4, te koji imaju nizak terapijski indeks (npr. kvinidin, terfenadin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci (manje od 300 ishoda trudnoće) o upotrebi oktreotida kod trudnica, i približno jedna trećina tih ishoda trudnoće su nepoznati. Većina ovih slučajeva prijavljena je u postmarketinškoj upotrebi oktreotida i više od 50% su bili pacijenti sa akromegalijom izloženi lijeku tokom trudnoće. Većina žena je bilo izloženo oktreotidu u toku prvog trimestra trudnoće u dozama od 100-1200 mikrograma/dan Sandostatina s.c. ili 10-40 mg/mjesec Sandostatina LAR. Kongenitalne anomalije su prijavljene kod 4% trudnoća čiji je ishod nepoznat. Ne sumnja se na povezanost oktreotida sa ovim slučajevima.

Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektno štetne događaje odnosu na reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3.).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavanje upotrebe lijeka Sandostatin tokom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se oktreotid izlučuje u ljudsko mlijeko. Studije na životinjama su pokazale ekskreciju oktreotida u mlijeko. Žene koje se liječe Sandostatonom ne trebaju dojiti.

Plodnost

Nije poznato da li oktreotid utiče na plodnost kod ljudi. Odloženo spuštanje testisa je zabilježeno kod muških potomaka ispitivanih životinja izloženih oktreotidu tokom perioda trudnoće i laktacije. Međutim, oktreotid nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova pri dozama do 1 mg/kg tjelesne mase dnevno (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Sandostatin nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Pacijentima se savjetuje oprez prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama ukoliko osjete vrtoglavicu, asteniju/zamor, ili glavobolju tokom terapije lijekom Sandostatin.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčeće neželjene reakcije koje su prijavljene u toku terapije oktreotidom su gastrointestinalni poremećaji, poremećaji nervnog sistema, hepatobilijarni poremećaji, i poremećaji metabolizma i ishrane.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima sa administracijom oktreotida su bile dijareja, bol u abdomenu, mučnina, nadutost u truhu, glavobolja, holeritijaza, hiperglikemija i konstipacija. Ostala često prijavljena neželjena dejstva su vrtoglavica, lokalizirana bol, pijesak u žučnoj kesi, disfunkcija štitnjače (npr.smanjen tireostimulirajući hormon [TSH], smanjen ukupni T4 i smanjen slobodni T4), rijetka stolica, oštećena tolerancija glukoze, povraćanje, astenija i hipoglikemija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Slijedeće neželjene reakcije, navedene u Tabeli 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja sa oktreotidom:

Neželjene reakcije (Tabela 1) su poredane prema učestalosti od najčešćih do najrjeđih, prema sljedećoj konvenciji: *veoma česta* ($\geq 1/10$); *česta* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *manje česta* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *rijetka* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *veoma rijetka* ($< 1/10000$), uključujući izolovane slučajeve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima

Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Dijareja, bol u abdomenu, mučnina, konstipacija,

	nadutost.
Često:	Dispepsija, povraćanje, nadutost abdomena, steatoreja, rijetka stolica, obezbojenost fecesa.
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja.
Često:	Vrtoglavica.
Endokrini poremećaji	
Često:	Hipotireoidizam, poremećaj štitnjače, (npr. smanjen TSH, smanjen ukupni T4, smanjen slobodni T4).
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma često:	Holelitijaza.
Često:	Holecistitis, bilijarni talog, hiperbilirubinemija.
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Veoma često:	Hiperglikemija
Često:	Hipoglikemija, oštećena tolerancija glukoze, anoreksija.
Manje često:	Dehidracija.
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Veoma često:	Reakcije na mjestu davanja injekcije
Često:	Astenija.
Ispitivanja	
Često:	Povišen nivo transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Svrbež, osip, alopecija
Respiratorni poremećaji	
Često:	Dispneja.
Kardiološki poremećaji	
Često:	Bradikardija.
Povremeno:	Tahikardija

Postmarketinški podaci

Spontano prijavljene neželjene reakcije, prikazane u Tabeli 2, su dobrovoljno prijavljivane i nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili uzročnu povezanost sa primjenom lijeka.

Tabela 2 Neželjena dejstva prijavljena iz spontanih prijavljivanja

Poremećaji krvnog i limfnog sistema
Trombocitopenija
Poremećaji imunog sistema
Anafilaksa, alergijske/hipersenzitivne reakcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Urtikarija
Poremećaji hepatobilijarnog sistema

Akutni pankreatitis, akutni hepatitis bez holestaze, holestatski hepatitis, holestaza, žutica, holestatska žutica
Poremećaji srca
Aritmije
Istraživanja
Povišeni nivoi alkalne fosfataze, povišeni nivoi gama glutamil transferaza

Opis odabranih neželjenih reakcija

Žučni mjehur i srodne reakcije

Pokazalo se da analozi somatostatina inhibiraju kontraktilnost žučnog mjehura te smanjuju izlučivanje žuči, što može dovesti do abnormalnosti žučnog mjehura ili pojave žučnog pijeska. Razvoj žučnih kamenaca zabilježen je kod 15 do 30% pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji Somatostatinom s.c. Učestalost u općoj populaciji (u dobi od 40 do 60 godina) iznosi 5 do 20%. Dugoročna izloženost Sandostatin LAR-u pacijenata sa akromegalijom ili gastro-entero-pankreatičkim tumorom ukazuje da tretman sa Sandostatin LAR-om ne povećava incidencu stvaranja žučnih kamenaca u poređenju sa s.c. tretmanom. Ako se žučni kamenci pojave, obično su asimptomatski; simptomatski kamen treba tretirati ili disolucijskom terapijom sa žučnim kiselinama ili hirurškim zahvatom.

Gastrointestinalni poremećaji

U rijetkim slučajevima, gastrointestinalna neželjena dejstva mogu podsjećati na akutnu intestinalnu opstrukciju, sa progresivnom abdominalnom distenzijom, jakim epigastričnim bolom, abdominalnom osetljivošću i defansom.

Poznato je da se učestalost gastrointestinalnih neželjenih dejstava smanjuje tokom vremena sa nastavkom terapije.

Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije

Preosjetljivost i alergijske reakcije zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet. Kada se dogode, uglavnom utiču na kožu, rijetko usta i dišne puteve. Objavljeni su izolirani slučajevi anafilaktičkog šoka.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije povezane sa mjestom davanja injekcije, uključujući bol, crvenilo, krvarenje, pruritus, oticanje ili otvrdnuće, često su prijavljene kod pacijenata koji su primali Sandostatin LAR; kako god, ovi događaji nisu zahtjevali kliničku intervenciju u većini slučajeva.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Iako se može povećati fekalno izlučivanje masti, ne postoje dokazi da dugotrajna terapija oktreotidom dovodi do nutritivnog deficita usljed malapsorpcije.

Enzimi pankreasa

U vrlo rijetkim slučajevima, prijavlivan je akutni pankreatitis; obično se ovaj događaj javljao u prvim satima ili danima s.c. primjene lijeka Sandostatin i povlačio se nakon ukidanja lijeka. Dodatno, pankreatitis uzrokovan holelitijazom prijavlivan je kod pacijenata dugotrajno liječenih lijekom s.c. Sandostatinom.

Kardiološki poremećaji

Bradikardija je česta neželjena reakcija kod primjene analoga somatostatina. I kod pacijenata sa akromegalijom i kod pacijenata sa karcinoidnim sindromom, primijećene su EKG promjene kao što su QT prolongacija, pomjeranje srčane osovine, rana repolarizacija, niska voltaža, R/S tranzicija, progresija ranog R talasa i nespecifične promjene ST-T talasa. Povezanost ovih događaja sa oktreetid-acetatom nije ustanovljena zato što mnogi od ovih pacijenata imaju prateću srčanu bolest (vidi dio 4.4).

Trombocitopenija

Trombocitopenija je zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet, naročito tokom terapije Sandostatinom (i.v.) kod pacijenata sa cirozom jetre. Stanje je reverzibilno po prekidu terapije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike

važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje

ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i

adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku

sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS

Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu

naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zabilježen je ograničen broj slučajnih predoziranja Sandostatinom kod odraslih i kod djece. Kod odraslih, doza se kretala od 2400-6000 mikrograma/dan, davanih kao kontinuirana infuzija (100-250 mikrograma/sat) ili subkutanom putem (1500 mikrograma tri puta dnevno). Zabilježena neželjena dejstva su aritmija, hipotenzija, srčani udar, hipoksija mozga, pankreatitis, steatoza jetre, dijareja, slabost, letargija, gubitak tjelesne težine, hepatomegalija i laktatna acidoza. Atrioventrikularni blokovi (uključujući potpuni atrioventrikularni blok) prijavljeni su kod pacijenata koji su primali 100 mikrograma/sat kontinuirane infuzije i/ili bolus oktreetid intravenozno (50 mikrograma bolusa, nakon čega slijedi 50 mikrograma/sat kontinuirane infuzije).

Kod djece, doze su se kretale od 50-3,000 mikrograma/dan davanih kao kontinuirana infuzija (2,1-500 mikrograma/sat) ili subkutano (50-100 mikrograma). Jedino prijavljeno neželjeno dejstvo bilo je blaga hiperglikemija.

Nije bilo neočekivanih neželjenih dejstava kod pacijenata sa karcinomom koji primaju Sandostatin u dozama od 3,000-30,000 mikrograma/dan podijeljenih u dozama, subkutano.

Predoziranje se liječi simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Somatostatin i analozi (ATC šifra H01CB02).

Oktreotid je sintetski oktapeptidni derivat prirodnog somatostatina, sa sličnim farmakološkim efektima, ali s značajno produženim trajanjem dejstva. On inhibira patološki povišeno lučenje hormona rasta, kao i peptida i serotonina koje stvara gastro-entero-pankreatički (GEP) endokrini sistem.

Kod životinja je oktreotid moćniji inhibitor oslobađanja GH, glukagona i insulina nego somatostatin, s većom selektivnošću supresije GH i glukagona.

Kod normalnih zdravih osoba se pokazalo da Sandostatin inhibira:

- oslobađanje GH stimulirano argininom, fizičkim naporom i insulinom izazvanom hipoglikemijom;
- postprandijalno oslobađanje insulina, glukagona, gastrina, drugih peptida GEP endokrinog sistema; argininom stimulirano oslobađanje insulina i glukagona;
- oslobađanje tireo-stimulišućeg hormona (TSH) stimulirano od strane tireotropin oslobađajućeg hormona (TRH).

Za razliku od somatostatina, oktreotid jače inhibira GH nego insulin i nakon njegove primjene nema reaktivne hipersekrecije hormona (tj. GH u bolesnika s akromegalijom).

Kod bolesnika s akromegalijom Sandostatin snižava koncentraciju GH i IGF-1 u plazmi. GH redukcija za 50% ili više se javlja u do 90% pacijenata, a redukcija GH u serumu na <5 ng/ml se može postići u oko polovini slučajeva. U većine bolesnika Sandostatin značajno smanjuje kliničke simptome bolesti kao što su glavobolja, otok kože i mekog tkiva, hiperhidroza, artralgiya, parestezija. U bolesnika s velikim adenomom hipofize liječenje Sandostatinom može dovesti do izvjesnog smanjenja tumorske mase.

Kod bolesnika s funkcionalnim GEP tumorima endokrinog sistema, liječenje Sandostatinom, zbog svojih različitih endokrinih efekata, utječe na znatan broj kliničkih osobina. Klinička poboljšanja i simptomatko poboljšanje se javlja kod pacijenata koji još uvijek imaju simptome vezane za tumor usprkos prethodnim terapijama, koje mogu uključiti operativni zahvat, embolizaciju hepatičke arterije i razne hemoterapije, kao što je streptozocin i 5-fluorouracil.

Sandostatin u različitim tipovima tumora ima sljedeći efekat:

Karcinoidni tumori

Primjena Sandostatina može rezultirati poboljšanjem simptoma, posebno crvenila i proljeva. U mnogim je slučajevima to praćeno padom serotonina u plazmi i smanjenim izlučivanjem 5-hidroksiindol octene kiseline mokraćom.

VIP-omi

Biohemijska karakteristika ovih tumora je hiperprodukcija vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). U većini slučajeva primjena Sandostatina rezultira ublažavanjem teškog sekretornog proljeva karakterističnog za to stanje, posljedica čega je poboljšanje kvalitete života. To je praćeno poboljšanjem u povezanim elektrolitičkim poremećajima, npr. hipokalemiji, čime se omogućuje ukidanje enteralne i parenteralne prehrane tečnošću i elektrolitima. U nekih pacijenata, skeniranje kompjuterskom tomografijom sugerira usporavanje ili prekid progresije tumora, ili čak i smanjenje tumora, pogotovo hepatičkih metastaza. Kliničko poboljšanje obično prati smanjenje VIP razine u plazmi, koja može pasti na normalne vrijednosti.

Glukagonomi

Primjena Sandostatina u većini slučajeva rezultira znatnim poboljšanjem nekrotičnog, migrirajućeg osipa koji karakterizira ovo stanje. Efekat Sandostatina na blagi diabetes mellitus, koja se često javlja u ovih bolesnika, nije vrlo izražen i općenito ne rezultira smanjenjem potreba za insulinom ili oralnim antidijabeticima. Sandostatin izaziva poboljšanje proljeva, a time i dobivanje na težini u tih bolesnika. Iako primjena Sandostatina često dovodi do direktnog smanjenja nivoa glukagona u plazmi, ovo sniženje se općenito ne zadržava tokom dugotrajne primjene, unatoč kontinuiranom simptomatskom poboljšanju.

Gastrinomi/Zollinger-Ellison sindrom

Terapijom inhibitorima protonske pumpe ili blokatorima H₂ receptora se generalno postiže kontrola hipereksekrecije želudačne kiseline Ipak dijareja, koja je također izraženi simptom, može biti manje ublažena inhibitorima protonske pumpe ili blokatorima H₂ receptora. Sandostatin može dodatno smanjiti hipersekreciju želudačne kiseline i poboljšati simptome, uključujući dijareju, jer dovodi do smanjenja povišenih nivoa gastrina u plazmi kod nekih pacijenata.

Insulinomi

Primjena Sandostatina dovodi do pada imunoreaktivnog insulina u cirkulaciji, koji može biti kratkog trajanja (oko 2 sata). Kod pacijenata sa operabilnim tumorima, Sandostatin može pomoći u održavanju i povratku normoglikemije prije operativnog zahvata. Kod pacijenata sa neoperabilnim benignim ili malignim tumorima, kontrola glikemije se može poboljšati bez uporedne održive redukcije u nivoima cirkulirajućeg insulina.

Komplikacije nakon operacije na pankreasu

Perioperativna i postoperativna primjena Sandostatina kod pacijenata koji imaju operaciji pankreasa, smanjuje pojavu tipičnih postoperativnih komplikacija (npr. pankreasna fistula, apsces i posljedična sepsa, postoperativni akutni pankreatitis).

Krvarenje iz gastro-ezofagealnih variksa

Primjena Sandostatina kod pacijenata sa krvarenjem iz gastro-ezofagealnih variksa usljed ciroze u kombinaciji sa specifičnim liječenjem (npr. skleroterapijom) udruženo je sa boljom kontrolom krvarenja i rane pojave ponovnog krvarenja, smanjenom potrebom za transfuzijom i poboljšanim 5-dnevnim preživljavanjem. Iako nije potpuno razjašnjen precizan način djelovanja Sandostatina, pretpostavlja se da inhibiranjem vazoaktivnih hormona (npr. VIP, glukagona) Sandostatin smanjuje protok krvi kroz unutrašnje organe.

Liječenje TSH-sekretujućih adenoma hipofize

Terapijski efekti Sandostatina su prospektivno posmatrani kod 21 pacijenta i udruženih sa serijama od 37 objavljenih slučajeva. Kod 42 pacijenta sa dostupnim biohemijskim podacima, 81% pacijenata (n=34) je imao zadovoljavajuće rezultate (najmanje 50% smanjenja nivoa TSH i značajnog smanjenja tireoidnih hormona), dok je 67% (n=28) imalo normalizaciju nivoa TSH i tireoidnih hormona. Kod ovih pacijenata, odgovor je održavan tokom čitave dužine trajanja terapije (najviše 61 mjesec, prosječno, 15,7 mjeseci).

U pogledu kliničkih simptoma, jasan napredak je zabilježen kod 19 od 32 pacijenta sa kliničkim hipertireoidizmom. Smanjenje veličine tumora za više od 20% je zabilježeno u 11 slučajeva (41%), a smanjenje za više od 50% u 4 slučaja (15%). Najranije smanjenje je zabilježeno nakon 14 dana terapije.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon s.c. injekcije, Sandostatin se brzo i potpuno apsorpira. Najveće 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 oktreetida vežanog na krvne ćelije je zanemariva.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije nakon s.c. primjena iznosi 100 minuta. Nakon i.v. injekcije eliminacija je dvofazna, s poluvremenima života od 10, odnosno 90 minuta. Većina peptida se izlučuje fecesom, dok se oko 32% se izlučuje nepromijenjeno mokraćom.

Posebna populacija pacijenata

Poremećena funkcija burega nije uticala na ukupnu izloženost (AUC) oktreetida datog u obliku s.c. injekcije.

Sposobnost eliminacije može biti smanjena kod pacijenata sa cirozom jetre, ali ne i kod pacijenata sa masnom jetrom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije akutne i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti akutne i ponovljenje doze na životinjama nisu pokazale specifičan bezbjednosni uticaj kod ljudi.

Studije reproduktivnosti na životinjama nisu pokazale dokaze teratogenosti, embrio/fetalne ili druge efekte oktreetida na reproduktivnost pri parenetalnim dozama do 1mg/kg/dan. Izvjesno usporavanje fiziološkog rasta zapaženo kod potomaka pacova bilo je prolazno, a pripisuje se inhibiciji GH do koje je došlo usljed izražene farmakodinamske aktivnosti.

Nisu sprovedene specifične studije na juvenilnim pacovima, U pre- i post-natalnim studijama razvoja, usporen rast i maturacija su zabilježeni kod F1 potomaka ispitivanih životinja kojima je dat oktreotid tokom cijelog perioda trudnoće i laktacije. Odloženo spuštanje testisa je zabilježeno kod muških F1 potomaka, dok je fertilitnost kod izloženih mužjaka štenadi ostala nepromijenjena. Tako da su gore navedena zapažanja bila prolazna i pripisuju se inhibiciji hormona rasta (GH).

Karcinogenost/hronična toksičnost

Kod pacova, kod kojih je oktreotid acetat primjenjivan u dnevnim dozama do 1,25 mg/kg tjelesne mase, zapažena je pojava fibrosarkoma i to uglavnom kod većeg broja mužjaka, na mjestu davanja s.c. injekcija nakon 52, 104, i 113/116 sedmica. Lokalni tumori javili su se i kod pacova u kontrolnoj grupi, ali se razvoj tih tumora pripisuje poremećenoj fibroplaziji koju izaziva konstantna iritacija na mjestu davanja injekcije, a koju dodatno pojačava kiseli nosač mliječne kiseline/manitola. Izgleda da se nespecifična reakcija tkiva javlja samo kod pacova. Neoplastične lezije nisu zapažene ni kod miševa koji su tokom 98 sedmica svakodnevno dobivali s.c. injekcije oktreotida do 2 mg/kg, kao ni kod pasa tretiranih istim dnevnim s.c. dozama ovog lijeka u toku 52 sedmice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Mliječna kiselina
Manitol
Natrij-hidrogenkarbonat
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3 Rok trajanja

36 mjeseci od datuma proizvodnje.

Lijek se treba koristiti odmah nakon otvaranja.
Razblažena otopina se treba koristiti odmah nakon pripreme.

6.4 Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Sandostatin injekcije treba čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C. Za svakodnevnu primjenu mogu se držati na sobnoj temperaturi do 2 sedmice na temperaturi ispod 30 °C. Zaštititi od svjetlosti. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bezbojna staklena ampula tipa I sa dva obojena kodna prstena koja sadrži 1 ml bistre prozirne otopine za injekciju.

Sandostatin 0,1 mg/ml: jedan plavi i jedan zeleni.

5 ampula s 1 ml otopine za injekciju/infuziju, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Za intravensku primjenu lijeka Sandostatin bi trebalo razblažiti fiziološkim rastvorom u odnosu najmanje 1 vol : 1 vol i ne više od 1 vol : 9 vol. Ne preporučuje se razblaživanje rastvora lijeka Sandostatin sa rastvorom glukoze.

Ako se Sandostatin razblaži, pripremljeni rastvor se može čuvati na sobnoj temperaturi, ali se mora primijeniti u toku 8 sati od pripreme.

Radi smanjenja nelagodnosti na mjestu davanje injekcije, prije primjene, rastvor treba ponovo da dostigne sobnu temperaturu. Izbjegavati višestruko davanje injekcija u kratkom vremenskom periodu na isto mjesto.

Specijalna upozorenja za odlaganje

Bilo koji neupotrebljeni proizvod ili otpadni materijal treba uklanjati u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, Stein, Švicarska
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764,
08013 Barcelona,
Španija

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BiH:

Novartis BA d.o.o.,
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandostatin 0,1 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju: 04-07.3-2-9403/20 od 06.08.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.05.2024.