

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandostatin 50 mikrog/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

Sandostatin 100 mikrog/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

Sandostatin 500 mikrog/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 50 mikrogrammaa oktreotidia

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 100 mikrogrammaa oktreotidia

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 500 mikrogrammaa oktreotidia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireiden hillitseminen ja plasman kasvuhormoni- ja IGF-1-pitoisuuksien pienentäminen akromegaliapotilailla, joiden tilaa ei saada riittävästi hallintaan leikkaushoidolla tai sädehoidolla. Sandostatin on tarkoitettu myös akromegaliapotilaille, joille leikkaushoito ei sovellu tai jotka eivät halua leikkaushoitoa, tai käytettäväksi väliaikaisena hoitona, kunnes sädehoidon täysi teho tulee esiin.

Toiminnallisiin gastroenteropankreaattisiin endokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito potilailla, joilla on esim. karsinoidikasvain ja karsinoidioireyhtymän piirteitä (ks. kohta 5.1).

Sandostatin ei vaikuta itse kasvaimen eikä se ole tässä potilasryhmässä kuratiivinen hoito.

Haimaleikkauksen jälkeisten komplikaatioiden ehkäisy.

Kirroosipotilaiden päivystysluonteinen hoito mahalaukun ja ruokatorven laskimolaajentumien verenvuodon tyrehtyttämiseksi ja uusien verenvuotojen ehkäisemiseksi. Sandostatin-hoitoa on käytettävä yhdessä spesifisen hoidon kuten endoskooppisen skleroterapian kanssa.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito:

- kun erityis ei ole normalisoitunut leikkauksen ja/tai sädehoidon jälkeen
- potilailla, joille leikkaus ei sovi
- sädehoitoa saavilla potilailla, kunnes sädehoidolla saavutetaan riittävä teho.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akromegalia

Aluksi 0,05–0,1 mg injektiona ihon alle 8 tai 12 tunnin välein. Annostusta muutetaan kasvuhormonin

(GH) ja IGF-1:n pitoisuuksien kuukausittaisten määritysten (tavoite: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 normaalialueella) sekä kliinisten oireiden ja siedettävyyden perusteella. Useimmilla potilailla optimaalinen vuorokausiannos on 0,3 mg. Enimmäisannosta (1,5 mg/vrk) ei saa ylittää. Jos potilas saa vakaa-annoksista Sandostatin-hoitoa, GH- ja IGF-1-pitoisuudet on määritettävä 6 kuukauden välein.

Jos GH-pitoisuus ei pienene merkittävästi ja kliiniset oireet eivät lieydy lainkaan 3 kuukauden kuluessa Sandostatin-hoidon aloittamisesta, hoito on lopetettava.

Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

Aluksi 0,05 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa injektiona ihon alle. Annostusta voidaan suurentaa vähitellen 0,1–0,2 milligrammaan kolmesti vuorokaudessa kliinisen vasteen, kasvaimen erittämien hormonien pitoisuusmuutosten (karsinoidikasvainien kohdalla virtsaan erittyvän 5-hydroksi-indolietikkahappomäärän) ja siedettävyyden perusteella. Poikkeustapauksissa voidaan tarvita suurempia annoksia. Ylläpitoannosta muutetaan potilaskohtaisesti.

Karsinoidikasvainepotilailla hoito on lopetettava, mikäli suotuisaa vastetta ei tule esiin, kun Sandostatin-hoitoa on käytetty suurimmilla siedetyillä annoksilla 1 viikon ajan.

Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

0,1 mg kolmesti vuorokaudessa injektiona ihon alle 7 peräkkäisenä päivänä. Hoito aloitetaan leikkauspäivänä viimeistään 1 tunti ennen laparotomiaa.

Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumat

25 mikrog/h 5 päivän ajan jatkuvana laskimoinfuusiona. Sandostatin-valmiste voidaan antaa fysiologisella suolaliuksella laimennettuna.

Kirroosipotilailla, joilla on vuotavia mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumia, Sandostatin on ollut hyvin siedetty, kun sitä on annettu jatkuvasti laskimoon enintään 50 mikrog/h annoksina 5 päivän ajan.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

Yleisimmin tehokas annostus on 100 mikrog kolmesti vuorokaudessa injektiona ihon alle. Annosta voidaan muuttaa tyreotropiini- ja kilpirauhashormonivasteen perusteella. Vähintään 5 päivän hoito on tarpeen tehon arvioimiseksi.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Ei ole näyttöä siitä, että Sandostatin-valmisteen siedettävyyden huonontuisi tai tarvittava annostus muuttuisi iäkkäillä potilailla.

Käyttö lapsilla

Sandostatin-valmisteen käytöstä lapsilla on niukasti kokemusta.

Käyttö maksan vajaatoimintapotilailla

Maksakirroosipotilailla lääkkeen puoliintumisaika voi pidentyä, jolloin ylläpitoannostusta on muutettava.

Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut oktreotidin kokonaisaltistukseen (AUC) ihon alle annettavia injektioita käytettäessä. Sandostatin-annosta ei siis tarvitse muuttaa.

Antotapa

Sandostatin voidaan antaa suoraan injektiona ihon alle tai laskimoinfuusiona laimentamisen jälkeen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelemisestä ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Kasvuhormonia erittävät aivolisäkekasvaimet voivat joskus laajentua ja aiheuttaa vakavia komplikaatioita (esim. näkökenttäpuutoksia). Kaikkien potilaiden vointia onkin ehdottomasti seurattava tarkoin. Jos potilaalla havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, vaihtoehtoiset toimenpiteet voivat olla aiheellisia.

Kasvuhormonipitoisuuksien pienenemisen ja IGF-1-pitoisuuksien normalisoitumisen suotuisa terapeuttinen vaikutus voi johtaa akromegaliaa sairastavan naisen hedelmällisyyden palautumiseen. Naispotilaita, jotka voivat saada lapsia, on kehotettava käyttämään tarvittaessa riittävää ehkäisyä oktreotidihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Kilpirauhastoimintaa on seurattava pitkäaikaisen oktreotidihoidon yhteydessä.

Maksan toimintaa on seurattava oktreotidihoidon aikana.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät tapahtumat

Bradykardiaa on ilmoitettu yleisesti. Esimerkiksi beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden annosta on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

Sappirakko ja siihen liittyvät tapahtumat

Sappikivitauti on erittäin yleinen Sandostatin-hoitoa saavilla potilailla ja siihen saattaa liittyä sappirakkotulehdus sekä sappitiehyiden laajentuma (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa kaikukuvata sappirakko ennen Sandostatin-hoitoa ja noin 6-12 kuukauden välein hoidon aikana.

Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

Gastroenteropankreaattisten endokriinisten kasvainten hoidon aikana Sandostatin-hoidolla saavutettu oireiden hallinta voi harvinaisissa tapauksissa heikentyä äkillisesti, jolloin vaikeat oireet uusiutuvat nopeasti. Jos hoito lopetetaan, oireet voivat vaikeutua tai uusiutua.

Glukoosimetabolia

Sandostatin estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin vapautumista ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Aterianjälkeinen glukoosinsieto voi heikentyä, ja joillakin potilailla on ilmoitettu, että lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa pitkittynyttä hyperglykemiaa. Myös hypoglykemiaa on ilmoitettu.

Insulinoomapotilailla oktreotidi voi syventää hypoglykemiaa ja pidentää sen kestoja. Tämä johtuu siitä, että oktreotidi estää kasvuhormonin ja glukagonin eritystä suhteessa voimakkaammin kuin insuliinieritystä ja sen insuliinieritystä estävä vaikutus on lyhytkestoisempi. Näiden potilaiden vointia on seurattava tarkoin Sandostatin-hoidon aloittamisen yhteydessä ja kaikkien annostusmuutosten yhteydessä. Veren glukoosipitoisuuksien huomattavaa vaihtelua voidaan ehkä vähentää käyttämällä pienempiä, tiheämmin annosteltavia annoksia.

Sandostatin-hoito voi vähentää insuliinin tarvetta tyypin 1 diabetespotilailla. Ei-diabeetikoilla ja tyypin 2 diabetespotilailla, joilla on osittain säilyneet insuliinireservit, Sandostatin-valmisteen anto voi suurentaa aterioinnin jälkeistä veren glukoosipitoisuutta. Glukoosinsiedon ja diabeteshoidon seuranta on siis suositeltavaa.

Ruokatorven laskimolaajentumat

Asianmukainen veren glukoosipitoisuuden seuranta on välttämätöntä, koska ruokatorven laskimolaajentumien vuotoepisodeihin liittyy suurentunut insuliinihoitoa vaativan diabeteksen kehittymisriski. Jos potilaalla on entuudestaan diabetes, vuotoepisodeihin liittyy insuliinitarpeen muutoksen suurentunut riski.

Paikallisreaktiot

Rotilla (lähinnä uroksilla) tehdyssä 52 viikon pituisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin sarkoomia ihon alle annettujen injektioiden antopaikassa vain suurimmalla annoksella (noin 8 kertaa ihmisen enimmäisannos kehon pinta-alan mukaan laskettuna). Koirilla tehdyssä 52 viikon pituisessa toksisuustutkimuksessa ei havaittu hyperplasiaa eikä neoplastisia muutoksia ihon alle annettujen injektioiden antopaikassa. Potilailla, jotka ovat saaneet Sandostatin-hoitoa enintään 15 vuoden ajan, ei ole ilmoitettu kasvainten muodostumista injektiokohtaan. Kaikki nyt saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että rotilla havaitut löydökset ovat lajispesifisiä eivätkä vaikuta lääkkeen käyttöön ihmisellä (ks. kohta 5.3).

Ravitsemus

Oktreotidi voi vaikuttaa joillakin potilailla ravinnon rasvojen imeytymiseen.

Joillakin oktreotidihoitoa saavilla potilailla on todettu B₁₂-vitamiinipitoisuuksien pienenemistä ja poikkeavia tuloksia Schillingin kokeessa. B₁₂-vitamiinipitoisuuksien seuranta Sandostatin-hoidon aikana on suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt B₁₂-vitamiinin puutosta.

Natrium-sisältö

Sandostatin sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esimerkiksi beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään Sandostatin-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Insuliinin ja diabeteslääkkeiden annosta on ehkä muutettava, jos samanaikaisesti käytetään Sandostatin-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Sandostatin-valmisteen on todettu vähentävän siklosporiinin imeytymistä suolesta ja hidastavan simetidiinin imeytymistä suolesta.

Oktreotidin ja bromokriptiinin samanaikainen anto suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta.

Niukat julkaistut tiedot viittaavat siihen, että somatostatiinianalogit saattavat pienentää tunnetusti sytokromi P450 -entsyymivälitteisesti metaboloituvien aineiden metabolistaa puhdistumaa. Tämä voi johtua kasvuhormonierityksen suppressiosta. Mahdollisuutta, että oktreotidilla on tällainen vaikutus, ei voida sulkea pois. Varovaisuus on siis tarpeen, jos potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat lähinnä CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. kinidiini, terfenadiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) oktreotidin käytöstä raskaana oleville naisille ja noin yhdessä kolmasosassa näistä raskaustapauksista lopputulos on tuntematon. Suurin osa saaduista

raporteista koskee oktreotidin markkinoille tulon jälkeistä käyttöä, ja yli 50 % tiedossa olevista raskaudenaikaisista altistuksista koskee akromegaliapotilaita. Useimmissa tapauksissa oktreotidialtistus tapahtui ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja annos oli 100–1 200 mikrog/vrk Sandostatin-valmistetta ihon alle tai 10–40 mg Sandostatin LAR -valmistetta kuukaudessa. Synnynnäisiä kehityshäiriöitä raportoitiin noin 4 %:ssa raskauksista, joista lopputulos tiedetään. Syy-yhteyttä oktreotidiin ei ole epäilty näiden tapausten osalta.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Sandostatin-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö oktreotidi ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu oktreotidin erittyvän maitoon. Sandostatin-hoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako oktreotidi ihmisen hedelmällisyyteen. Kivesten myöhästynyttä laskeutumista havaittiin niillä urospuolisilla jälkeläisillä, joiden emoja oli lääkitty raskauden ja imetyksen aikana. Oktreotidi ei kuitenkaan heikentänyt uros- ja naarasrottien hedelmällisyyttä, kun annos oli enintään 1 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sandostatin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita, jos heillä on Sandostatin-hoidon aikana huimausta, voimattomuutta/uupumusta tai päänsärkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä oktreotidihoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön häiriöt, hermoston häiriöt, maksa- ja sappihäiriöt sekä aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt.

Kliinisissä oktreotiditutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, päänsärky, sappikivet, hyperglykemia ja ummetus. Muita yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat huimaus, paikallinen kipu, mikroskooppiset sappisaostumat, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen), ulosteiden löysyys, heikentynyt glukoosinsieto, oksentelu, voimattomuus ja hypoglykemia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat taulukossa 1 lueteltavat haittavaikutukset on kerätty kliinisistä oktreotiditutkimuksista. Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyysluokittain yleisimmistä alkaen seuraavia määritelmiä käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset:	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat.
Yleiset:	Dyspepsia, oksentelu, vatsan pullotus, rasvaripuli, ulosteiden löysyys, ulosteiden värimuutokset.
Hermosto	
Hyvin yleiset:	Päänsärky.
Yleiset:	Huimaus.
Umpieritys	
Yleiset:	Hypotyreoosi, kilpirauhastoiminnan häiriöt (esim. tyreotropiinin, kokonaistyroksiinin ja vapaan tyroksiinin pitoisuuksien pieneneminen).
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset:	Sappikivet.
Yleiset:	Kolekystiitti, mikroskooppiset sappisaostumat, hyperbilirubinemia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Hyperglykemia.
Yleiset:	Hypoglykemia, heikentynyt glukoosinsieto, ruokahaluttomuus.
Melko harvinaiset:	Nestehukka.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Pistoskohdan reaktiot.
Yleiset:	Voimattomuus.
Tutkimukset	
Yleiset:	Suurentuneet transaminaasipitoisuudet.
Iho ja ihonalainen kudosis	
Yleiset:	Kutina, ihottuma, hiustenlähtö.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset:	Hengenahdistus.
Sydän	
Yleiset:	Bradykardia.
Melko harvinaiset:	Takykardia.

Markkinoille tulon jälkeen

Spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2. Haittavaikutusten ilmoittaminen on vapaaehtoista, eikä kyseisten haittojen yleisyyttä tai mahdollista syy-yhteyttä lääkälaitoksen kanssa pystytä välttämättä selvittämään luotettavasti.

Taulukko 2 Spontaaneissa ilmoituksissa mainitut haittavaikutukset

Veri ja imukudos Trombosytopenia.
Immuunijärjestelmä Anafylaksia, allergia-/yliherkkyysreaktiot.
Iho ja ihonalainen kudos Nokkosihottuma
Maksa ja sappi Akuutti haimatulehdus, akuutti maksatulehdus ilman kolestaasia, kolestaattinen hepatiitti. Kolestaasi, ikterus, kolestaattinen ikterus.
Sydän Rytmihäiriöt.
Tutkimukset Suurentuneet alkalisen fosfataasin pitoisuudet, suurentuneet gammaglutamyylitransferaasipitoisuudet.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sappirakko ja siihen liittyvät reaktiot

Somatostatiinianalogien on osoitettu estävän sappirakon supistuvuutta ja vähentävän sapen eritystä, mikä saattaa johtaa sappirakon poikkeavuuksiin tai sappilietteen. Sappikivien kehittymistä on ilmoitettu 15–30 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet pitkään ihon alle annettavaa Sandostatin-hoitoa. Koko väestössä (40–60-vuotiaiden ikäryhmässä) niiden esiintyvyys on noin 5–20 %. Jos sappikiviä esiintyy, ovat ne yleensä oireettomia. Oireiset sappikivet on hoidettava joko sappihapoilla toteutettavalla liuotushoidolla tai leikkauksella.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Harvinaisissa tapauksissa ruoansulatuselimistön haittavaikutukset voivat muistuttaa akuuttia suolitukosta, ja niihin voi liittyä etenevää vatsan pullotusta, vaikeaa epigastriumalueen kipua, vatsan arkuutta ja vatsanpeitteiden jännittymistä (défence).

Ruoansulatuselimistön haittatapahtumien esiintymistiheyden tiedetään pienenevän ajan mittaan, kun hoitoa jatketaan.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia voidaan vähentää välttämällä aterioiden nauttimista ihon alle annettavien Sandostatin-annosten antoajankohdan yhteydessä eli pistämällä lääke aterioiden välillä tai nukkumaanmenon yhteydessä.

Yliherkkyys ja anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Reaktiot ilmenevät yleensä ihossa, harvoin suussa ja hengitysteissä. Yksittäisiä anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annettavien injektioiden antopaikassa voi esiintyä kipua tai kirvelyä, kihelmöintiä tai poltetta sekä punoitusta ja turvotusta. Oireet kestävät vain harvoin yli 15 minuuttia. Paikallisoireita voidaan vähentää antamalla liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen injisointia tai injisoimalla pienempi tilavuus väkevämpää liuosta.

Aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt

Ulosteeseen erittyvä rasvamäärä voi suurentua. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pitkäaikainen oktreotidihoido olisi johtanut imeytymishäiriöstä johtuviin ravintoainepuutuksiin.

Haimaentsyymit

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta ensimmäisten tuntien tai päivien kuluessa ihon alle annettavan Sandostatin-hoidon aloittamisesta. Se on korjautunut, kun lääkitys on lopetettu. Pitkäaikaista, ihon alle annettavaa Sandostatin-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös sappikivien aiheuttamaa haimatulehdusta.

Sydän

Bradykardia on somatostatiinianalogien yleinen haittavaikutus. Sekä akromegalia- että karsinoidioireyhtymäpotilailla on havaittu EKG-muutoksia, kuten QT-ajan pitenemistä, akselimuutoksia, varhaista repolarisaatiota, matalia EKG-heilahduksia, R/S-muutoksia, R-aallon varhaista korostumista ja epäspesifisiä ST-T-aaltomuutoksia. Kyseisten tapahtumien suhdetta oktreotidiasetaatin käyttöön ei ole osoitettu, sillä monilla näistä potilaista on jo ennestään sydäntauteja (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen erityisesti maksakirroosia sairastavilla potilailla, jotka saivat Sandostatina suonsisäisesti. Trombosytopenia hävisi hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lapsilla ja aikuisilla on ilmoitettu rajallinen määrä vahingossa tapahtuneita Sandostatin-yliannostuksia. Aikuisilla annokset vaihtelivat välillä 2 400–6 000 mikrog/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infuusiona (100–250 mikrog/h) tai ihon alle (1 500 mikrog kolmesti vuorokaudessa). Ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat sydämen rytmihäiriöt, hypotensio, sydämenpysähdys, aivojen hypoksia, haimatulehdus, rasvamaksa, ripuli, heikotus, letargia, painon lasku, hepatomegalia ja maitohappoasidoosi.

Lapsilla annokset vaihtelivat välillä 50–3 000 mikrog/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infuusiona (2,1–500 mikrog/h) tai ihon alle (50–100 mikrog). Ainoa ilmoitettu haittavaikutus oli lievä hyperglykemia.

Syöpäpotilailla, jotka saivat 3 000–30 000 mikrog/vrk Sandostatin-valmistetta ihon alle jaettuna pienempiin annoksiin, ei havaittu mitään odottamattomia haittavaikutuksia.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Somatostatiini ja sen analogit, ATC-koodi: H01CB02

Oktreotidi on luontaisen somatostatiinin synteettinen oktapeptidijohdos. Sen farmakologinen vaikutus vastaa somatostatiinia, mutta sen vaikutus kestää huomattavasti pitempään. Se estää patologisesti lisääntyneitä kasvuhormonin (GH) eritystä ja gastroenteropankreaattisen järjestelmän (GEP) erittämien peptidien ja serotoniinin patologisesti lisääntyneitä eritystä.

Eläimillä oktreotidi estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin eritystä voimakkaammin kuin somatostatiini, ja sillä on selektiivisempi kasvuhormoni- ja glukagonieritystä suppressoiva vaikutus.

Terveillä henkilöillä Sandostatin-valmisteen on osoitettu estävän

- arginiinin, fyysisen rasituksen ja insuliinin aiheuttaman hypoglykemian stimuloimaa kasvuhormonieritystä
- aterianjälkeistä insuliinin, glukagonin, gastriinin ja muiden endokriinisen GEP-järjestelmän peptidien vapautumista sekä arginiinin stimuloimaa insuliini- ja glukagonieritystä
- tyreoliberiinillä (TRH) stimuloitua tyreotropiinin vapautumista.

Toisin kuin somatostatiini, oktreotidi estää kasvuhormonieritystä tehokkaammin kuin insuliinieritystä eikä sen annon jälkeen esiinny hormonien rebound-liikaeritystä (eli akromegaliapotilailla liiallista kasvuhormonieritystä).

Akromegaliapotilailla Sandostatin pienentää plasman GH- ja IGF-1-pitoisuuksia. GH-pitoisuudet pienenevät vähintään 50 % jopa 90 %:lla potilaista, ja seerumin GH-pitoisuus pienenee tasolle < 5 ng/ml noin puolessa tapauksista. Useimmilla potilailla Sandostatin vähentää huomattavasti taudin kliinisiä oireita kuten päänsärkyä, ihon ja pehmytkudosten turvotusta, voimakasta hikoilua, nivelkipua ja parestesiaa. Jos potilaalla on suuri aivolisäkeadenooma, Sandostatin-hoito saattaa johtaa kasvainmassan kutistumiseen.

Jos potilaalla on gastroenteropankreaattisen endokriinisen järjestelmän toiminnallinen kasvain, Sandostatin vaikuttaa moniin taudin kliinisiin piirteisiin, sillä se vaikuttaa laaja-alaisesti umpieritykseen. Kliininen tila voi kohentua ja oireet voivat lievittyä, vaikka potilailla olisi edelleen kasvaimen aiheuttamia oireita aiemmista hoidoista huolimatta (esim. leikkaushoito, maksavaltimon embolisaatio ja eri kemoterapiat kuten streptotsosiini ja 5-fluorourasiili).

Sandostatin vaikuttaa seuraavasti eri kasvaintyyppihin:

Karsinoidikasvaimet

Sandostatin-valmisteen anto voi lievittää oireita, etenkin kuumia aaltoja ja ripulia. Monissa tapauksissa myös plasman serotoniinipitoisuus pienenee ja 5-hydroksi-indoli-etikkahapon erittyminen virtsaan vähenee.

VIPoomat

Näiden kasvainten biokemiallinen tunnusmerkki on vasoaktiivisen suolipeptidin (VIP) liikaeritys. Useimmissa tapauksissa Sandostatin-valmisteen anto vähentää taudille tyypillistä vaikeaa sekretorista ripulia, jolloin elämänlaatu paranee. Samalla tilaan liittyvät elektrolyyttihäiriöt kuten hypokalemia korjautuvat, ja enteraalinen ja parenteraalinen nestehoito ja elektrolyyttisten anto voidaan lopettaa. Tietokonetomografiatutkimukset viittaavat siihen, että kasvaimen eteneminen voi joillakin potilailla hidastua tai pysähtyä ja kasvain saattaa jopa kutistua. Tämä koskee etenkin maksaetäpesäkkeitä. Kliinisen tilan paranemisen lisäksi plasman VIP-pitoisuus yleensä pienenee ja saattaa korjautua normaalialueelle.

Glukagonoomat

Sandostatin-hoito lievittää useimmiten huomattavasti taudille tyypillistä nekrolyyttistä, migratorista ihottumaa. Sandostatin ei vaikuta merkittävästi tautiin usein liittyvään lievään diabetekseen, eikä

insuliiniin eikä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden tarve yleensä vähene. Sandostatin lievittää potilailla mahdollisesti esiintyvää ripulia, mikä johtaa kyseisten potilaiden painon nousuun. Sandostatin-valmisteen anto pienentää usein välittömästi plasman glukagonipitoisuutta, mutta vaikutus ei yleensä säily pitkäaikaishoidon aikana, vaikka oireet vähenevät jatkuvasti.

Gastrinoomat / Zollinger–Ellisonin oireyhtymä

Hoito protonipumpun estäjillä tai H₂-reseptorisaalpaajilla pitää yleensä mahahapon liikaerityksen hallinnassa. Protonipumpun estäjät tai H₂-reseptorisaalpaajat eivät kuitenkaan välttämättä lievitä riittävästi ripulia, joka on myös merkittävä oire. Sandostatin voi pienentää edelleen mahahapon liikaeritystä ja lievittää oireita, mm. ripulia, sillä se pienentää joillakin potilailla suurentuneita gastrinipitoisuuksia.

Insulinoomat

Sandostatin-valmisteen anto pienentää immunoreaktiivisen insuliinin pitoisuutta verenkierrossa, mutta vaikutus voi olla lyhytkestoinen (noin 2 h). Potilailla, joiden kasvaimia voidaan leikata, Sandostatin saattaa auttaa palauttamaan normoglykemian ja ylläpitämään sitä ennen leikkausta. Jos potilaalla on hyvän- tai pahanlaatuisia kasvaimia joita ei voida leikata, glukoositasapaino saattaa parantua, vaikka verenkierron insuliinipitoisuus ei samalla pieneneäkään pitkäaikaisesti.

Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

Haimaleikkauspotilailla Sandostatin-valmisteen peri- ja postoperatiivinen anto pienentää tyypillisten leikkauksenjälkeisten komplikaatioiden ilmaantuvuutta (esim. haimafistelit, abskessit ja niistä johtuva sepsis, leikkauksenjälkeinen akuutti haimatulehdus).

Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumat

Jos potilaalla on kirroosista johtuvaa mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumien verenvuotoa, Sandostatin-valmisteen anto yhdessä spesifisen hoidon (esim. skleroterapian) kanssa edistää vuodon hallintaa, vähentää verenvuodon varhaista uusiutumista ja verensiirtojen tarvetta ja parantaa 5 päivän elossaoloprosentteja. Sandostatin-valmisteen tarkkaa vaikutustapaa ei tunneta. On kuitenkin esitetty, että Sandostatin vähentää splanknikusverenkiertoa estämällä vasoaktiivisten hormonien (esim. VIP, glukagoni) toimintaa.

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

Sandostatinin hoitovaikutuksia seurattiin prospektiivisesti 21 potilaalla ja nämä tulokset yhdistettiin 37 julkaistun tapauksen sarjaan. Niistä 42 potilaasta, joiden osalta löytyi arvioitavissa olevaa biokemiallista dataa, 81 % (n = 34) saavutti tyydyttävät tulokset (TSH-pitoisuuden lasku vähintään 50 %:lla ja merkittävä kilpirauhashormonipitoisuuksien lasku) ja 67 % (n = 28) TSH:n sekä kilpirauhashormonien normalisoitumisen. Näiden potilaiden vaste säilyi koko hoitojakson ajan (enimmillään 61 kuukautta; keskimäärin 15,7 kuukautta).

Kliinisten oireiden selkeää paranemista raportoitiin 19 potilaalla niistä 32:sta, joilla oli kliininen hypertyreoosi. Kasvaimen tilavuuden pienentymistä yli 20 %:lla havaittiin 11 tapauksessa (41 %) ja 4 tapauksessa (15 %) kasvain pieneni yli 50 %. Varhaisin kasvaimen pieneminen raportoitiin 14 vuorokauden hoidon jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ihon alle injisoitu Sandostatin imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30 minuutissa.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 0,27 l/kg ja kokonaispuhdistuma 160 ml/min. 65 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Sandostatin-valmisteen sitoutuminen verisoluihin on mitättömän vähäistä.

Eliminaatio

Ihon alle annetun lääkkeen eliminaation puoliintumisaika on 100 minuuttia. Laskimoinjektion jälkeen valmiste eliminoituu kaksivaiheisesti. Vaiheiden puoliintumisajat ovat 10 ja 90 minuuttia. Valtaosa peptidistä erittyy ulosteeseen, ja noin 32 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut ihon alle annetun oktreotidin kokonaisaltistukseen (AUC).

Lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla mutta ei rasvamaksapotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta, alkio-/sikiötoksisuudesta eikä muista lisääntymiseen kohdistuvista vaikutuksista, kun P-sukupolvelle annettiin enintään 1 mg/kg/vrk oktreotidiannoksia. Rotanpoikasten fysiologisen kasvun todettiin hidastuvan jossain määrin. Tämä oli ohimenevää ja liittyi todennäköisesti liiallisen farmakodynaamisen vaikutuksen aiheuttamaan kasvuhormonierityksen estoon (ks. kohta 4.6).

Nuorilla rotilla ei tehty spesifisiä tutkimuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin kasvun ja kypsymisen heikentymistä F1-sukupolven poikasilla, joiden emoille oli annettu oktreotidia koko tiineys- ja imetyksikauden ajan. F1-sukupolven urospoikasilla havaittiin kiveksen myöhästynyttä laskeutumista, mutta niiden hedelmällisyys säilyi normaalina. Siten yllä mainitut löydökset olivat ohimeneviä, ja niiden arveltiin johtuvan kasvuhormonierityksen estosta.

Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus

Rotilla, jotka saivat enintään 1,25 mg:n päivittäiset oktreotidiannokset/kg, todettiin fibrosarkoomia ihonalaisen injektion pistoskohdassa 52, 104 ja 113/116 viikon jälkeen. Fibrosarkoomia ilmeni pääosin joillakin uroksilla. Paikallisia kasvaimia esiintyi myös kontrolliryhmän rotilla, mutta näiden kasvainten kehitys johtui järjestäytymättömästä sidekudosmuodostuksesta, jonka syynä puolestaan oli pitkittynyt ärsytys pistoskohdissa. Hapan maitohappo/mannitoli-vehikkeli tehosti tätä ärsyttävää vaikutusta. Tämä epäspesifi kudosreaktio näytti olevan tyypillinen juuri rotille. Neoplastisia vaurioita ei todettu hiirillä, jotka saivat enintään 2 mg oktreotidia/kg ihonalaisina pistoksina päivittäin 98 viikon ajan, eikä koirilla, jotka saivat tätä lääkeainetta ihonalaisina pistoksina 52 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

50, 100 ja 500 mikrogrammaa/ml ampulli:

Maitohappo

Mannitoli (E421)

Natriumvetykarbonaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Oktreotidiasetaatti ei ole stabiili täydellisissä parenteraalisissa ravintoliuoksissa (TPN).

6.3 Kesto aika

50, 100 ja 500 mikrogrammaa/ml ampulli: 3 vuotta.
Lääkevalmiste tulee käyttää heti avaamisen jälkeen.
Laimennetut liuokset tulee käyttää heti laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

50, 100 ja 500 mikrogrammaa/ml ampulli:
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Ampulleja voidaan säilyttää alle 30°C:ssa enintään 2 viikon ajan.
Laimennetun ja avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ampullit:

Väritön, tyyppi I lasiampulli, joka voidaan katkaista yhdestä kohdasta, jossa on kaksi värikoodirengasta ja joka sisältää kirkasta, väritöntä liuosta.

Sandostatin 50 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi keltainen

Sandostatin 100 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi vihreä

Sandostatin 500 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi vaaleanpunainen

Ampullit (3, 5, 6, 10, 20 tai 50 kappaletta) on pakattu pahvikotelon sisälle asetettuun pahvirunkoon.

Monipakkaus, joka sisältää kymmenen kolmen ampullin pakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ampullit (50, 100 ja 500 mikrogrammaa/ml) on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön; ne tulee avata vasta juuri ennen lääkkeen antamista ja käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä.

Ihonalainen injektio

Potilaat voidaan opastaa itse antamaan ihonalaiset injektionsa, jolloin heidän pitää saada täsmälliset ohjeet lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Paikallisten oireiden vähentämiseksi suositetaan, että injektio liuos on huoneenlämpöinen ennen injektion antamista. Useita injektioita lyhyin välein samaan paikkaan tulee välttää.

Laskimonsisäinen infuusio

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa visuaalisesti värin muuttumisen tai kiinteiden hiukkasten suhteen ennen antamista. Laskimonsisäistä infuusiota varten lääkevalmiste on laimennettava ennen lääkkeen antamista. Sandostatin (oktreotidiasetaatti) on fysikaalisesti ja kemiallisesti pysyvä 24 tunnin ajan steriilissä fysiologisessa keittosuolaliuoksessa tai steriilissä dekstroosin (glukoosi) 5 %:ssa vesiliuoksessa. Koska Sandostatin voi kuitenkin vaikuttaa glukoosin homeostaasiin, suositetaan että käytettäisiin mieluummin fysiologista keittosuolaliuosta kuin

dekstroosia. Laimennetut liuokset ovat fysikaalisesti ja kemiallisesti pysyviä vähintään 24 tunnin ajan alle 25°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennetut liuokset tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Yksi 500 mikrogramman ampulli laimennetaan tavallisesti 60 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta, ja infuusioliuos on annettava infuusiopumpun kautta. Tätä toistetaan niin usein kuin tarvitaan, kunnes määrätty hoitoajan kesto saavutetaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 ESPOO

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mikrog: 10164
100 mikrog: 10165
500 mikrog: 10166

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.2.1990 / 8.5.2001/8.11.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta.