

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandostatin LAR, 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Sandostatin LAR, 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Sandostatin LAR, 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 10 mg oktreotiidi (oktreotiidatsetaadina)

Üks viaal sisaldab 20 mg oktreotiidi (oktreotiidatsetaadina)

Üks viaal sisaldab 30 mg oktreotiidi (oktreotiidatsetaadina)

INN. *Octreotidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni kergelt kollakas pulber.

Süstesuspensiooni lahusti: selge, värvitu kuni kergelt kollakas või pruun lahus.

Sandostatin LAR on prolungeeritud toimega oktreotiidi mikrograanulid süstesuspensiooni valmistamiseks. Mikrograanulid tuleb suspendeerida lahustiga vahetult enne i.m. manustamist.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akromegaaliaga patsientide ravi, kellele kirurgiline ravi ei sobi või on ebaefektiivne või enne kiiritusravi täieliku toime avaldumist (vt lõik 4.2).

Funktsioneerivate gastroenteropankreatiliste (GEP) endokriinkasvajate, sealhulgas kartsinoidkasvajad kartsinoidsündroomi tunnustega, sümptomaatiline ravi (vt lõik 5.1).

Kesksoolest pärinevate kauglearenenud neuroendokriinsete kasvajate ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksöoleväline päritolu.

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi:

- kui pärast kirurgilist ja/või kiiritusravi ei ole sekretsioon normaliseerunud;
- patsientidel, kellele kirurgiline ravi ei sobi;
- kiiritusravi patsientidel enne kiiritusravi toime avaldumist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Akromegaalia

Ravi on soovitatav alustada 20 mg Sandostatin LARi manustamisega iga 4 nädala järel 3 kuu jooksul. Patsiendid, kes saavad Sandostatini subkutaanselt, võivad alustada Sandostatin LARiga järgmine päev pärast viimast subkutaanse Sandostatini annust. Edaspidine annuse kohandamine peab lähtuma kasvuhormooni (KH) ja insuliinisarnase kasvufaktor-1/somatomeidiin-C (IGF-1) sisaldusest plasmas ja kliinilistest sümptomitest.

Patsientidel, kellel 3 kuu jooksul ei ole saavutatud kliiniliste sümptomite ja biokeemiliste näitajate (KH, IGF-1) täielikku kontrolli (KH kontsentratsioon endiselt üle 2,5 mikrogrammi/l), võib annust suurendada 30 mg-ni iga 4 nädala järel. Patsientidel, kellel pärast 3-kuulist ravi ei saavutata KH ning IGF-1 sisalduse ja/või sümptomite adekvaatset kontrolli 30 mg-se annusega, võib annust suurendada 40 mg--ni iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel 3-kuulise ravi tulemusena Sandostatin LAR annusega 20 mg on KH sisaldus pidevalt alla 1 mikrogrammi/l, IGF-1 sisaldus seerumis on normaliseerunud ning kellel enam akromegaalia pöörduvaid sümptomeid on taandunud, võib ravi jätkata Sandostatin LAR annusega 10 mg iga 4 nädala järel. Siiski tuleb sellel väikest annust saavate patsientide rühmal hoolikalt jälgida KH ja IGF-1 kontsentratsiooni seerumis ning kliinilisi nähtusid/sümptomeid.

Patsientidel, kes saavad Sandostatin LARi stabiilses annuses, tuleb KH ja IGF-1 määrata iga 6 kuu järel.

Gastroenteropankreatilised endokriinkasvajad

Funktsioneerivate gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajate sümptomaatiline ravi

Ravi on soovitatav alustada 20 mg Sandostatin LARi manustamisega iga 4 nädala järel. Ravi s.c. süstitava Sandostatini tuleb jätkata toimivas annuses veel kahe nädala jooksul pärast esimest Sandostatin LARi süsti.

Patsientidel, kellel 3-kuulise Sandostatin LAR-ravi tulemusena on sümptomid ja bioloogilised markerid hästi kontrolli all, võib Sandostatin LARi annust vähendada 10 mg-le manustatuna iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel 3-kuulise ravi tulemusena on sümptomid vaid osaliselt kontrolli all, võib Sandostatin LARi annust suurendada 30 mg-ni iga 4 nädala järel.

Päevadel, mil Sandostatin LAR-ravi ajal gastroenteropankreatilise kasvaja sümptomid ägenevad, võib lisaks manustada Sandostatini s.c. süstena annuses, mida kasutati enne Sandostatin LAR-ravi alustamist. See vajadus võib tekkida peamiselt ravi 2 esimese kuu jooksul, kui oktreotiidi terapeutiline kontsentratsioon ei ole veel saavutatud.

Kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajate ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksoolväline päritolu.

Sandostatin LARi soovitatav annus on 30 mg, manustatuna iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1). Kasvajad kontrollivad ravi Sandostatin LARiga tuleb jätkata kasvaja progresseerumise puudumisel.

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

Sandostatin LAR-ravi tuleb alustada annusega 20 mg manustatuna iga 4 nädala järel 3 kuu jooksul enne annuse kohandamise kaalumist. Seejärel kohandatakse annust vastavalt toimele TSH-le ja kilpnäärmehormoonidele.

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientide

Neerufunktsiooni halvenemine ei mõjutanud s.c. Sandostatini manustatud oktreotiidi üldist ekspositsiooni (AUC). Seetõttu ei ole vajalik Sandostatin LARi annuse kohandamine.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Uuringus on näidatud, et Sandostatini s.c. ja i.v. süstimisel võib väheneda eliminatsioonivõime maksatsirroosi põdevatel patsientidel, kuid mitte rasvmaksaga patsientidel. Teatud juhtudel võivad maksakahjustusega patsiendid vajada annuse kohandamist.

Kasutamine eakatel

S.c. süstitava Sandostatini läbi viidud uuringu tulemused näitasid, et ≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik. Seetõttu ei ole selles patsiendirühmas Sandostatin LARi annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine lastel

Kogemused Sandostatin LARi kasutamisel lastel on piiratud.

Manustamisviis

Sandostatin LARi võib süstida ainult sügavale lihasesse. Ravimi korduval manustamisel tuleb süstida kordamööda vasakusse ja paremasse tuharalihasesse (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Et KH-d produtseerivad hüpofüüsi kasvavad võivad mõnikord ravi ajal suurened, põhjustades tõsiseid tüsistusi (nt vaatevälja defektid), siis on oluline kõikide haigete hoolikas jälgimine. Kui ilmnevad tõendid kasvaja suurenemise kohta, on soovitatav kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Raviga saavutatud kasvuhormooni (KH) taseme vähenemise ja insuliinisarnase kasvufaktori-1 (IGF-1) kontsentratsiooni normaliseerimise tulemusena võib akromegaaliaga naispatsientidel taastuda viljakus. Fertiilses eas naispatsiente tuleb vajadusel nõustada adekvaatse kontratseptsiooni osas ravi ajal oktreotiidiga (vt lõik 4.6).

Pikaajalist oktreotiidi ravi saavatel patsientidel tuleb jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

Ravi ajal oktreotiidiga tuleb jälgida maksafunktsiooni.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Teatatud on bradükardia sagedastest juhtudest. Vajalik võib olla ravimite, nagu beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu mõjutavad ravimid, annuste kohandamine (vt lõik 4.5).

Sapipõiega seotud kõrvaltoimed

Sapikivide moodustumine on väga sage kõrvaltoime Sandostatini ravi ajal ning seda võib seostada sapipõiepõletiku ja sapijuhade laienemisega (vt lõik 4.8). Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud sapiteede põletiku (kolangiit) juhtudest sapikivide moodustumise tüsistusena Sandostatin LARi võtvatel patsientidel. Soovitatav on enne Sandostatin LAR-ravi ja ligikaudu iga 6 kuu järel teha sapipõie ultraheliuuring.

Glükoosi metabolism

Pärssiva toime tõttu kasvuhormoonile, glükagoonile ja insuliinile võib Sandostatin LAR mõjutada glükoosi

regulatsiooni. Häiruda võib einejärgne glükoositaluvus. Patsientidel, keda on ravitud s.c. Sandostatiniga, on teatatud oktreotiidi pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkinud püsivast hüperglükeemiast. Teatatud on ka hüperglükeemiast.

Kaasuva I tüüpi diabeediga patsientidel võib Sandostatin LAR tõenäoliselt mõjutada glükoosi regulatsiooni ja vähendada insuliinivajadust. Mittediabeetikutel ja osaliselt kahjustamata insuliinireserviga II tüüpi suhkurtõvega patsientidel võib Sandostatini s.c. manustamine põhjustada einejärgse glükeemia suurenemist. Seetõttu on soovitatav jälgida vere glükoositaset ja antidiabeetilist ravi.

Kuna oktreotiidi suhteline potentsiaal pärssida KH ja glükagooni sekretsiooni on suurem kui mõju insuliinile ning kuna selle insuliini pärssiva toime kestus on lühem, võib oktreotiid insulinoomiga patsientidel suurendada hüperglükeemia raskust ja pikendada kestust. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Toitumine

Oktreotiid võib mõnedel patsientidel halvendada toidurasvade imendumist.

Mõnedel oktreotiidiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemist ja Schillingi testi kõrvalekaldeid normist. Sandostatin LAR-ravi ajal on soovitatav jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust nendel patsientidel, kellel on esinenud B₁₂-vitamiini defitsiit.

Kõhunäärme funktsioon

Mõnel oktreotiidi ravi gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajatete raviks saanud patsiendil on täheldatud eksokriinset kõhunäärmepuudulikkust. Eksokriinse kõhunäärmepuudulikkuse sümptomid võivad olla steatorröa, vedel väljaheide, kõhupuhitus ja kehakaalu langus. Sümptomite esinemisel tuleb kaaluda eksokriinse kõhunäärmepuudulikkuse sõeluuringuid ja sobivat ravi vastavalt kliinilistele suunistele.

Naatriumisisaldus

Sandostatin LAR sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kooskasutamisel Sandostatin LARiga võib olla vajalik ravimpreparaatide, nt beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu mõjutavate ravimite annuste kohandamine (vt lõik 4.4).

Kooskasutamisel Sandostatin LARiga võib olla vajalik insuliini ja antidiabeetilise ravimpreparaadi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Oktreotiid vähendab tsüklosporiini ja aeglustab tsimetidiini imendumist soolest.

Oktreotiidi ja bromokriptiini kooskasutamisel suureneb bromokriptiini biosaadavus.

Mõnede avaldatud andmete kohaselt võivad somatostatiini analoogid vähendada ilmselt kasvuhormooni supressiooni tulemusena tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvate ravimite metaboolset kliirensit. Kuna oktreotiidi puhul ei saa seda välistada, tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvaid ning madala terapeutilise indeksiga ravimeid (nt kinidiin, terfenadiin) kasutada ettevaatusega.

Radioaktiivsete somatostatiini analoogide samaaegne kasutamine

Somatostatiin ja selle analoogid, nagu oktreotiid, seonduvad konkureerivalt somatostatiini retseptoritega ja võivad pärssida radioaktiivsete somatostatiini analoogide efektiivsust. Sandostatin LARi manustamist tuleb vältida vähemalt 4 nädalat enne luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi, somatostatiini retseptoritega seonduva

radiofarmatseutikumide manustamist. Vajadusel võib patsiente ravida lühiajalise toimega somatostatiini analoogidega kuni 24 tundi enne luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi manustamist. Pärast luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi manustamist võib ravi Sandostatin LARiga taastada 4...24 tunni jooksul ja see tuleb jälle katkestada 4 nädalat enne järgmist luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi manustamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Oktreotiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud (vähem kui 300 raseda andmed) ning ligikaudu ühel kolmandikul juhtudest ei ole teada raseduse tulemus. Enamik teateid saadi oktreotiidi turuletulekujärgsel kasutamisel ja rohkem kui 50% ravimit kasutanud rasedatest olid akromegaaliaga patsiendid. Enamik naisi said oktreotiidi raseduse esimesel trimestril annustes 100...1200 mikrogrammi ööpäevas Sandostatini subkutaanselt või 10...40 mg koos Sandostatin LARi. Kaasasündinud anomaaliatest teatati 4%-l juhtudest, kui oli teada raseduse tulemus. Nende juhtude puhul ei kahtlustata põhjuslikku seost oktreotiidiga.

Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on soovitatav Sandostatin LARi kasutamist raseduse ajal vältida (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas oktreotiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et oktreotiid eritub piima. Sandostatin LAR-ravi ajal ei tohi rinnaga toita.

Fertiilsus

Ei ole teada, kas oktreotiid mõjutab inimese fertiilsust. Tiinuse ja laktatsiooni perioodil ravitud emasloomade isastel järeltulijatel leiti munandite hilist laskumist. Siiski, oktreotiid ei kahjustanud isaste ja emaste rottide fertiilsust annuses kuni 1 mg/kg kohta ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sandostatin LAR ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal olla ettevaatlik, kui neil tekib Sandostatin LAR-ravi ajal pearinglus, asteenia/väsimus või peavalu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal oktreotiidiga on seedetrakti häired, närvisüsteemi häired, maksa ja sapiteede häired ning ainevahetus- ja toitumishäired.

Kliinilistes uuringutes olid oktreotiidi manustamisel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus, peavalu, kolelitiaas, hüperglükeemia ja kõhukinnisus. Teised sageli esinevad kõrvaltoimed olid pearinglus, lokaliseerunud valu, sapisetted, kilpnäärme funktsioonihäired (nagu türeotropiini [TSH], üld-T4 ja vaba-T4 taseme langus), vedel iste, glükoositaluvuse häired, oksendamine, asteenia ja hüpoglükeemia.

Kõrvaltoimed tabeli kujul

Järgmised kõrvaltoimed, mis on esitatud tabelis 1 on kogutud oktreotiidi kliinilistest uuringutest:

Kõrvaltoimed (tabel 1) on järjestatud esinemissageduse järgi alustades kõige sagedasemast, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv

($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed

Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhukinnisus, kõhupuhitus.
Sage:	Düspepsia, oksendamine, täiskõhutunne, steatorröa, vedel väljaheide, hele väljaheide.
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu.
Sage:	Pearinglus.
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, kilpnäärme häired (nt türeotropiini [TSH], üld-T4 ja vaba-T4 taseme langus).
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage:	Kolelitiaas.
Sage:	Koletsüstiit, sapisete, hüperbilirubineemia.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Hüperglükeemia.
Sage:	Hüpoglükeemia, glükoosi talumatus, anoreksia.
Aeg-ajalt:	Dehüdratsioon.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid.
Sage:	Asteenia.
Uuringud	
Sage:	Transaminaaside aktiivsuse tõus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Sügelus, lööve, alopeetsia.
Respiratoorsed häired	
Sage:	Düspnoe.
Südame häired	
Sage:	Bradükardia.
Aeg-ajalt:	Tahhükardia.

Turuletulekujärgsed andmed

Tabelis 2 toodud spontaanseid kõrvaltoimete teatised esitatakse vabatahtlikult ning alati ei ole võimalik usaldusväärset määrata nende esinemissagedust või põhjuslikku seost ravimiga.

Tabel 2 Spontaansete teatistena teatatud kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired
Trombotsütopeenia.
Immuunsüsteemi häired
Anafülaksia, allergia/ülitundlikkusreaktsioonid.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Urtikaaria.
Maksa ja sapiteede häired
Äge pankreatiit, äge hepatiit ilma kolestaasita, kolestaasiga hepatiit, kolestaas, kollatõbi, kolestaasiga kollatõbi.
Südame häired
Arütmiaid.
Uuringud
Alkaalse fosfataasi taseme tõus, gamma-glutamültransferaaside taseme tõus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapipõis ja seotud toimed

Somatostatiini analoogidel on kirjeldatud sapipõie kontraktiilsust ja sapisekretsiooni vähendavat toimet, mis võib viia sapipõie häirete või sette tekkeni. Sapikivide tekkest on teatatud 15 kuni 30%-l Sandostatini nahaalusi manustatava vormi pikaajalistest kasutajatest. Üldpopulatsioonis (40...60 aastased) esineb sapikive ligikaudu 5 kuni 20%-l elanikest. Sandostatin LAR pikaajalisel kasutamisel akromegaaliaga või gastroenteropankreatilise kasvajaga patsientidel näitab, et Sandostatin LAR-ravi ei suurenda sapikivide tekke sagedust, võrreldes Sandostatini nahaalusi manustatava vormiga. Tekkinud sapikivid ei põhjusta tavaliselt sümptomeid; sümptomeid põhjustavaid kive tuleb ravida neid sapphapetega lõhustades või kirurgiliselt.

Seedetrakti häired

Harvadel juhtudel võivad seedetrakti kõrvaltoimed sarnaneda ägedale soolesulgusele, millega kaasnevad progresseeruv kõhu paisumine, tugev ülakõhuvalu, kõhupiirkonna hellus ja spasmiidide teke. On näidatud, et ravi jätkamisel väheneb aja jooksul seedetrakti kõrvaltoimete esinemine.

Ülitundlikkus ja anafülaktilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkusest ja allergilistest reaktsioonidest. Need ohustavad peamiselt nahka, harva suud ja hingamisteid. Teatatud on üksikutest anafülaktilise šoki juhtudest.

Süstekoha reaktsioonid

Sandostatin LARi patsientidel teatati sageli süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas valu, punetus, hemorraagia, sügelus, paistetust või tihkestumust, siiski ei vajanud need juhud enamasti kliinilist sekkumist.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Ehkki rasva eritumine roojaga võib suurenedada, puuduvad tõendid, et pikaajaline ravi oktreotiidiga viiks malabsorptsioonist tingitud toitainete defitsiidini.

Pankrease ensüümid

Väga harva on s.c. manustatud Sandostatin-ravi esimeste tundide või päevade jooksul tekkinud äge pankreatiit, mis ravimi katkestamisel on möödunud. Lisaks on teatatud sapikividest indutseeritud pankreatiidist patsientidel, kes on olnud pikaajalisel s.c. Sandostatin ravis.

Südame häired

Bradükardia on somatostatiini analoogide sagedane kõrvaltoime. Nii akromegaalia kui kartsinoidsündroomiga patsientidel on täheldatud EKG muutusi, nagu QT pikenemine, telje kalded, varane repolarisatsioon, madal voltaaž, R/S transitsioon, varane R saki progressioon ja mittespetsiifilised ST-T laine muutused. Nende muutuste seos oktreotiidatsetaadiga ei ole selge, kuna paljudel antud patsientidest esinesid ka südamehaigused (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Turuletulekujärgselt on teatatud trombotsütopeeniast, eriti Sandostatini veenisisesest manustamisvormi kasutamisel maksatsirroosiga patsientidel, aga samuti Sandostatini LAR-ravi korral. Trombotsütopeenia on pöörduv ning kaob ravi lõpetamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on piiratud hulgal Sandostatin LARi juhusliku üleannustamise juhtudest. Sandostatin LARi annused olid vahemikus 100...163 mg kuus. Ainsa kõrvaltoimena teatati kuumahoogetest.

Kirjeldatud on juhtusid, kus vähihaiged said Sandostatin LARi annustes kuni 60 mg kuus ja kuni 90 mg 2 nädalaga. Need annused olid üldiselt hästi talutavad; kuid teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest: sagenenud urineerimine, väsimus, depressioon, ärevus ja keskendumisraskused.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB02

Oktreotiid on loodusliku somatostatiini sünteetiline oktapeptiidderivaat, millel on somatostatiiniga sarnane farmakoloogiline toime, kuid oluliselt pikem toimekestus. Oktreotiid pidurdab patoloogiliselt suurenenud kasvuhormooni (KH) ning GEP endokriinsüsteemis produtseeritud peptiidide ja serotoniini sekretsiooni.

Loomadel pidurdab oktreotiid KH, glükagooni ja insuliini sekretsiooni tugevamini kui somatostatiin, omades suuremat selektiivsust KH ja glükagooni suhtes.

Tervetel inimestel on näidatud, et sarnaselt somatostatiiniga pärsib oktreotiid:

- arginiini poolt stimuleeritud KH vabanemist, füüsilisest pingutusest ja insuliinist indutseeritud hüpopglükeemiat,
- söögijärgset insuliini, glükagooni, gastriini ja teiste GEP endokriinse süsteemi peptiidide vabanemist ning arginiinist stimuleeritud insuliini ja glükagooni vabanemist,
- türeotropiini vabastavast hormoonist tingitud kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiin) vabanemist.

Erinevalt somatostatiinist inhibeerib oktreotiid eelistatult KH, mitte insuliini ja selle manustamisele ei järgne tagasisidemehhanismina hormoonide hüpersekretsiooni (s.o KH akromegaaliaga patsientidel).

Akromegaalia patsientidel saavutatakse Sandostatin LARiga, mis on sobiv oktreotiidi galeeniline vorm korduvaks manustamiseks iga 4 nädala järel, püsiv ja terapeutiline oktreotiidi kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel langeb enamikul patsientidest KH tase ja normaliseerub IGF-1 kontsentratsioon seerumis. Sandostatin LARi kasutamisel vähenevad enamikul patsientidest oluliselt haiguse kliinilised sümptomid, nagu peavalu, higistamine, paresteesia, väsimus, osteoartralgia ja karpaalkanalisündroom. KH sekreteeriva hüpopfüüsi adenoomiga akromegaalia patsientidel, keda varem polnud ravitud, vähendas Sandostatin LAR kasvaja mahtu >20% olulisel osal patsientidest (50%).

On teatatud, et üksikutel KH produtseeriva hüpopfüüsi adenoomiga haigetel võib Sandostatin LAR vähendada kasvaja massi (enne operatsiooni). Siiski ei tohi operatsiooniga viivitada.

Gastroenteropankreatilise endokriinse süsteemi funktsioneerivate kasvajatega patsientidel võimaldab Sandostatin LAR kontrollida haigusest tingitud sümptomeid. Oktreotiidi toime erinevat tüüpi gastroenteropankreatilise endokriinse süsteemi funktsioneerivatele kasvajatele on järgmine:

Kartsinoidkasvajad

Oktreotiidi manustamine võib vähendada haiguse sümptomeid, eriti nahaõhetust ja kõhulahtisust. Paljudel juhtudel kaasneb sellega plasma serotoniinisalduse langus ning väheneb 5-hüdroksüindooläädikhappe eritumine uriiniga.

Vipoomid

Neid kasvajaid iseloomustab biokeemiliselt vasoaktiivse intestinaalse peptiidi (VIP) ületootmine. Enamikel juhtudel leevendab oktreotiidi manustamine haigusele tüüpilist rasket kõhulahtisust, mille tulemusel paraneb

patsiendi elukvaliteet. Kaasneb elektrolüütide tasakaaluhäirete, nt hüpokaleemia, paranemine, selle tulemusel on võimalik enteraalse ja parenteraalse vedelike ja elektrolüütide manustamine lõpetada. Kompuutertomograafilised uuringud on mõnedel patsientidel näidanud kasvaja arengu aeglustumist või peetumist või ka isegi kasvaja kahanemist, eriti maksametastaaside korral. Kliinilisele paranemisele kaasneb tavaliselt VIP-sisalduse langus plasmas, mis võib täielikult normaliseeruda.

Glükagonoomid

Oktreotiidi manustamisel väheneb enamikul juhtudel oluliselt sellele haigusele iseloomulik nekrootiline migreeruv lööve. Oktreotiidi toime sageli esinevale kergele diabeedile ei ole oluline ning üldiselt ei vähene insuliini või peroraalsete hüpo-glükeemiliste ravimite kasutamise vajadus. Oktreotiid vähendab kõhulahtisust ning seetõttu soodustab nendel patsientidel kehakaalu tõusu. Kuigi oktreotiidi manustamise tagajärjel väheneb koheselt plasma glükagooni tase, ei püsi see toime pika kasutusaja jooksul, hoolimata jätkuvast sümptomite paranemisest.

Gastrinoomid/Zollingeri-Ellisoni sündroom

Maohappe sekretsiooni saab üldjuhul reguleerida prootonpumba inhibiitorite või H₂-retseptori antagonistidega. Sellest hoolimata ei pruugi prootonpumba inhibiitorid või H₂-retseptori antagonistid leevendada piisavalt kõhulahtisust, mis on peamine sümptom. Sandostatin LAR võib aidata täiendavalt vähendada maohappe hüpersekretsiooni ning parandada sümptomeid, sealhulgas kõhulahtisust, vähendades mõnedel patsientidel tõusnud gastriinitaset.

Insulinoomid

Oktreotiidi manustamine vähendab tsirkuleeriva immunoreaktiivse insuliini taset. Opereeritavate kasvajatega korral võib oktreotiidi abil preoperatiivselt saavutada normoglükeemia. Mitteopereeritavate hea- või pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võib paraneda vere glükoosisisaldus ka tsirkuleeriva insuliini kestva vähenemiseta.

Kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajatega ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksooleväline päritolu

III faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (PROMID) näitas, et Sandostatin LAR pärsib tuumori kasvu kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel.

85 patsienti randomiseeriti saama Sandostatin LARi annuses 30 mg iga 4 nädala järel (n=42) või platseebot (n=43) 18 kuu jooksul või kuni kasvaja progresseerumise või surmani.

Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid järgmised: eelneva ravi puudumine; histoloogiliselt kinnitatud; lokaalselt levinud mitteopereeritav või metastaatiline kõrgelt diferentseerunud; funktsionaalselt aktiivne või inaktiivne neuroendokriinne kasvaja/kartsinoom; esmane kasvaja lokalisatsioon kesksoolest pärinev või arvatavasti kesksoolest pärinev, kui esmane lokalisatsioon pankreases, rindkeres või mujal oli välistatud.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surmani (*tumour-related death*, TTP).

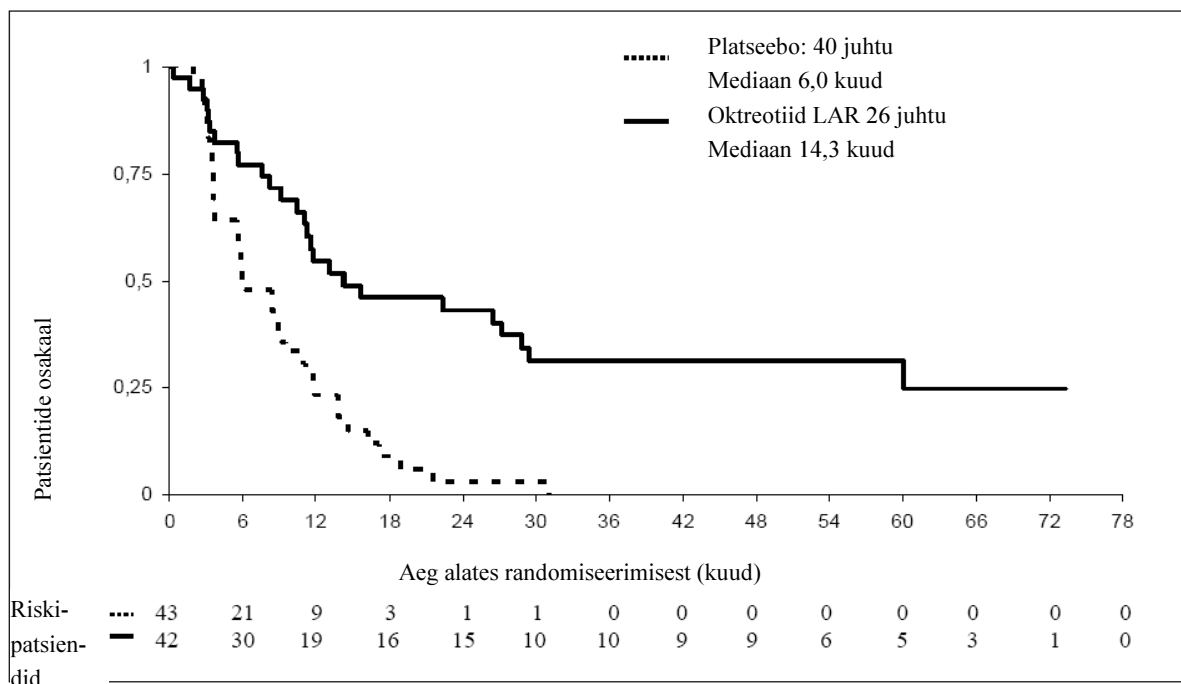
Ravikavatsuse alusel teostatud (*intent-to-treat*, ITT) analüüsi populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid) täheldati Sandostatin LARi ja platseeborühmades vastavalt 26 ja 41 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,32; 95% CI, 0,19...0,55; p-väärtus=0,000015).

Konservatiivse ITT (cITT) analüüsi populatsioonis, kus 3 patsienti tsenseeriti randomiseerimise ajal, täheldati Sandostatin LARi ja platseeborühmades vastavalt 26 ja 40 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,34; 95% CI, 0,20...0,59; p-väärtus=0,000072; joonis 1). Keskmine aeg kasvaja

progresseerumiseni oli 14,3 kuud (95% CI, 11,0...28,8 kuud) Sandostatini LARi rühmas ja 6,0 kuud (95% CI, 3,7...9,4 kuud) platseeborühmas.

Protokollijärgse (*per-protocol*, PP) analüüsi populatsioonis, kus veel patsiente tsenseeriti uuritava ravi lõpus, täheldati Sandostatini LARi ja platseeborühmades vastavalt 19 ja 38 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,24; 95% CI, 0,13...0,45; p-väärtus=0,000036).

Joonis 1 Kasvaja progresseerumiseni kuluva aja (TTP) Kaplan-Meieri hinnangud Sandostatini LAR võrreldes platseeboga (konservatiivne ITT populatsioon)



Funktsionaalse aktiivsuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest: p=0,000072, HR= 0,34 [95% CI: 0,20...0,59]

	TTP juhud		Keskmise TTP kuud [95% CI]		HR [95% CI] p-väärtus *
	Sandostatini LAR	Platseebo	Sandostatini LAR	Platseebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19...0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, 11,0...28,8]	6,0 [95% CI, 3,7...9,4]	0,34 [95% CI, 0,20...0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, 0,13...0,45] P=0,000036

NR=pole teatatud; HR=riskisuhe; TTP= aeg kasvaja progresseerumiseni; ITT= ravikavatsuse alusel (*intention to treat*); cITT= konservatiivne ITT; PP= protokollijärgne (*per protocol*)

* Funktsionaalse aktiivsuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest

Ravitoime oli sarnane funktsionaalselt aktiivsete (HR=0,23; 95% CI, 0,09...0,57) ja inaktiivsete kasvajatega (HR=0,25; 95% CI, 0,10...0,59) patsientidel.

Pärast kuus kuud kestnud ravi täheldati stabiilset haigust 67%-l patsientidest Sandostatini LARi rühmas ja 37%-l patsientidest platseeborühmas.

Selles eelplaneeritud vaheanalüüsis täheldatud Sandostatin LARi olulise kliinilise efektiivsuse põhjal värbamine lõpetati.

Selles uuringus täheldatud Sandostatin LARi ohutus oli kooskõlas ravimi tõestatud ohutusprofiiliga.

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

On näidatud, et Sandostatin LAR ühe i.m. süstena iga 4 nädala järel langetab kõrgeenenud kilpnäärmehormoonide taset, langetab TSH taset ning parandab hüpertüreoidismi kliinilisi nähte ja sümptomeid TSH-d sekreteeriva hüpofüüsi adenoomidega patsientidel. Sandostatin LARiga saavutati oluline ravitoime võrreldes algväärtusega pärast 28 päeva ning ravi kasu kestis kuni 6 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ühekordse Sandostatin LARi i.m. süste korral saabub oktreotiidi ajutine maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1 tunni jooksul pärast manustamist, sellele järgneb 24 tundi kestev pidev langus kuni madalaima määratava tasemeni. Pärast kontsentratsiooni tõusu esimesel päeval jääb enamikul patsientidel oktreotiidi sisaldus 7 päevaks alla terapeutilist taset. Seejärel suureneb oktreotiidi kontsentratsioon uuesti ja saavutab ühtlase taseme ligikaudu 14-ndaks päevaks ning jääb suhteliselt püsivaks järgnevat 3...4 nädalaks. Maksimaalne kontsentratsioon esimesel päeval on madalam kui hilisem platootase ning esimesel päeval ei vabane rohkem kui 0,5% kogu toimeainest. Pärast 42. päeva hakkab koos ravimvormi polümeermaatriksi lõpliku tühenemisega oktreotiidi kontsentratsioon aeglaselt langema.

Akromegaalia patsientidel tõuseb oktreotiidi platookontsentratsioon pärast ühekordset Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg või 30 mg manustamist vastavalt 358 nanogrammi/l, 926 nanogrammi/l või 1710 nanogrammi/l. Pärast kolme süstet 4-nädalase intervalliga on oktreotiidi tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 1,6...1,8 korda kõrgem, ulatudes 1557 nanogrammi/l ja 2384 nanogrammi/l pärast vastavalt 20 mg või 30 mg Sandostatin LARi korduvat süstist.

Kartsinoidkasvaja korral tõusid oktreotiidi keskmised (ja mediaan-) seerumi tasakaalukontsentratsioonid pärast 10 mg, 20 mg või 30 mg Sandostatin LARi korduvat manustamist 4-nädalase intervalliga annusest sõltuvalt samuti lineaarselt ning olid vastavalt 1231 (894) nanogrammi/l, 2620 (2270) nanogrammi/l või 3928 (3010) nanogrammi/l.

Pärast 28-kuulist Sandostatin LARi manustamist ei kumuleerunud oktreotiidi üle taseme, mida võib eeldada osaliselt kattuvast vabanemisest.

Oktreotiidi farmakokineetilised näitajad Sandostatin LARi süstimisel peegeldavad toimeaine vabanemist polümeermaatriksist ja selle lagunemist. Süsteemsesse vereringesse vabanenud oktreotiidi jaotub viisil, mida on kirjeldatud s.c. manustamise korral. Oktreotiidi jaotusruumala on 0,27 l/kg kehakaalu kohta ja totaalne kliirens 160 ml/min. Seonduvus plasmavalkudega on kuni 65% ning vererakkudega toimeaine ei seonu.

Hüpotaalamuse kahjustusest põhjustatud rasvumisega lastel vanuses 7 kuni 17 aastat, kes said Sandostatin LARi 40 mg üks kord kuus, näitasid piiratud vereproovide põhjal saadud farmakokineetilised andmed, et oktreotiidi madalaim keskmine kontsentratsioon vereplasmas oli pärast esimest süsti 1395 nanogrammi/l ja tasakaalukontsentratsioonis 2973 nanogrammi/l. Patsientide hulgas esinesid suured erinevused.

Oktreotiidi taseme madalaimad väärtused tasakaalukontsentratsioonis ei korreleerunud vanuse ja kehamassiindeksiga, kuid korreleerusid mõõdukalt kehakaaluga (52,3...133 kg) ning olid märgatavalt erinevad mees- ja naispatsientidel, s.o naispatsientidel ligikaudu 17% kõrgemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akute ja korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei ilmnud ohutusprobleeme inimesele.

Loomade reproduktsiooniuringutest ei leitud tõendeid teratogeensuse kohta ega toime kohta embrüole/lootele või reproduktsioonile oktreotiidi parenteraalsetes annustes kuni 1 mg/kg ööpäevas. Rottide järglastel täheldati mõningast kasvu aeglustumist, mis oli mööduv ning tingitud KH inhibeerimisest ravimi tugeva farmakoloogilise toime tõttu (vt lõik 4.6).

Noortel rottidel pole spetsiifilisi uuringuid tehtud. Pre- ja postnataalsetes arengu-uuringutes täheldati kasvu ja küpsemise aeglustumist nende emasloomade F1 järglastel, kellele manustati oktreotiidi kogu tiinuse ja laktatsiooni perioodil. Isastel F1 järeltulijatel leiti munandite hilist laskumist, kuid mõjutatud F1 isaste poegade fertiilsus jäi normaalseks. Seega ülalnimetatud toimed olid mööduvad ning peeti KH inhibeerimise tagajärjeks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber (viaal):
polü(DL-laktiidsüglükoliid)
mannitool (E421)

Lahusti (eeltäidetud süstel):
naatriumkarmelloos
mannitool (E421)
poloksameer 188
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ei tohi seda ravimit säilitada (tuleb koheselt kasutada).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Sandostatini LARi võib hoida temperatuuril kuni 25 °C ainult kasutamise päeval.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikpakendid sisaldavad ühte 6 ml klaasviaali kummitihendi (bromobutüülkumm) ja alumiiniumkattega, mis sisaldab süstesuspensiooni pulbrit ja ühte 3 ml värvitud eeltäidetud klaassüstelit otsa- ja kolvitihendiga (klorobutüülkumm) koos 2 ml lahustiga, pakendatud koos viaaliadapteri ja ohutusmehhanismiga süstenõelaga kinnisesse blistrisse.

Multipakendid kolme üksikpakendiga, mis igaüks sisaldavad ühte 6 ml klaasviaali kummitihendi (bromobutüülkumm) ja alumiiniumkattega, mis sisaldab süstesuspensiooni pulbrit ja ühte 3 ml värvitud eeltäidetud klaassüstelit otsa- ja kolvitihendiga (klorobutüülkumm) koos 2 ml lahustiga, pakendatud koos viaaliadapteri ja ohutusmehhanismiga süstenõelaga kinnisesse blistrisse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

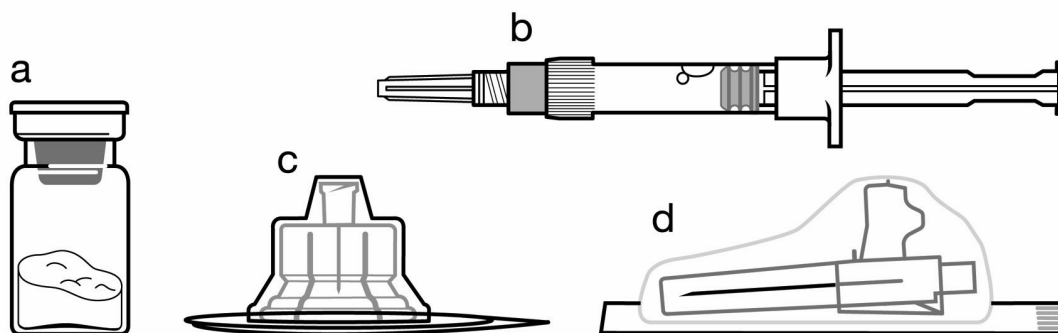
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sandostatin LARi valmistamise ja intramuskulaarse manustamise juhend

AINULT SÜGAVA INTRAMUSKULAARSE SÜSTENA

Pakendi sisu



- a Üks viaal Sandostatin LAR pulbriga
- b Üks süstel suspensiooni valmistamiseks vajamineva lahustiga
- c Üks viaali adapter suspensiooni ettevalmistamiseks
- d Üks ohutusmehhanismiga süstenõel

Enne Sandostatin LARi manustamiskõlblikuks muutmist ja enne sügavat lihasesisest süstist järgige hoolikalt allpool toodud juhiseid.

Sandostatin LARi manustamiskõlblikuks muutmisel on 3 olulist etappi. **Nende etappide eiramise tagajärjel võib ravim toimekohta mitte jõuda.**

- **Süstekomplekt peab soojenema toatemperatuurini.** Võtke süstekomplekt külmkapist välja ning enne manustamiskõlblikuks muutmist laske seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit, kuid mitte üle 24 tunni.
- Pärast lahusti lisamist laske viaalil 5 minutit seista, et **kindlustada kogu pulbri täielik läbiimbumine** lahustiga.
- Pärast läbiimbumist **loksutage mõõdukalt viaali** horisontaalses asendis vähemalt 30 sekundit **kuni tekib ühtlane suspensioon**. Sandostatin LARi suspensioon tuleb valmistada ainult **vahetult enne** manustamist.

Sandostatin LARi tohib manustada ainult väljaõppe saanud meditsiinitöötaja.

1. samm

- Võtke Sandostatin LAR pakend külmkapist välja.

TÄHELEPANU: Manustamiskõlblikuks muutmist ei tohi alustada enne, kui Sandostatin LARi viaal ja süstel lahustiga on soojenenud toatemperatuurini. Enne manustamiskõlblikuks muutmist laske komplektil seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit, aga ärge ületage 24 h.

Märkus. Süstekomplekti võib vajadusel uuesti külmkappi panna.



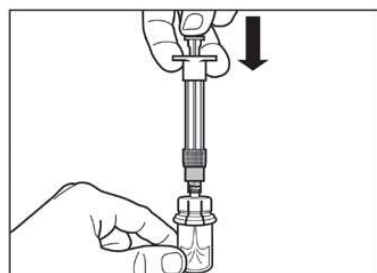
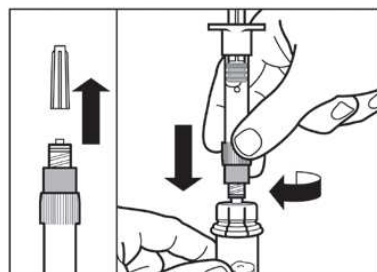
2. samm

- Eemaldage viaalilt plastikust kate ning desinfitseerige viaali kummikork alkoholiga niisutatud tampooniga.
- Eemaldage viaali adapterit kattev kile, kuid ÄRGE VÕTKE viaali adapterit blisterpakendist välja.
- Hoides viaali adapteri pakendist, pange viaali adapter viaali otsa ja suruge see alla, nii et see kinnitub kuuldava klõpsuga viaali külge.
- Vertikaalselt tõstes eemaldage blisterpakend viaali adapteri küljest.



3. samm

- Eemaldage lahustiga eeltäidetud süstli kate ja keerake süstel viaali adapteri külge.
- Aeglaselt kolvile vajutades suruge kogu süstli sisu viaali.

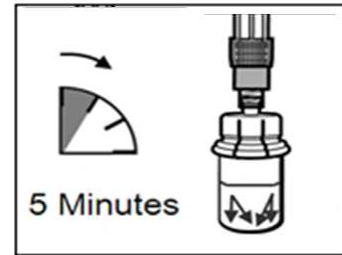


4. samm

TÄHELEPANU: Laske viaalil 5 minutit seista, et kindlustada kogu pulbri täielik läbiimbumine lahustiga.

Märkus: On tavaline, et kolb liigub ülespoole tagasi, sest viaalis võib olla kerge ülerõhk.

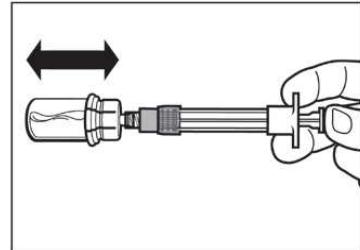
- Sellel ajal valmistage patsient süstimiseks ette.



5. samm

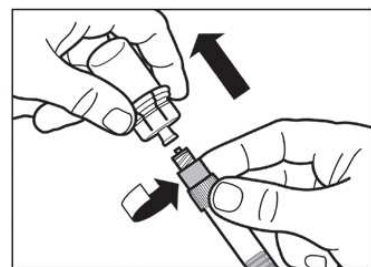
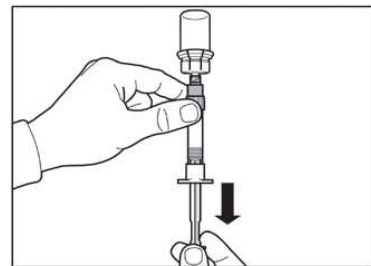
- Pärast pulbri läbiimbumist lahustiga suruge kolb täies ulatuses tagasi süstlisse.

TÄHELEPANU: Säilitades survet kolvile, loksutage **mõõdukalt** viaali horisontaalsuunas **vähemalt 30 sekundit**, kuni pulber on täielikult suspendeerunud (ühtlane piimjas suspensioon). **Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, siis loksutage mõõdukalt veel 30 sekundit.**



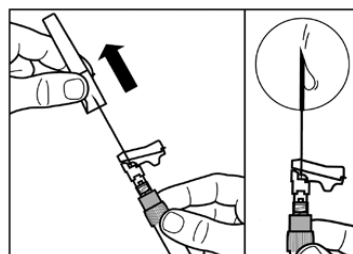
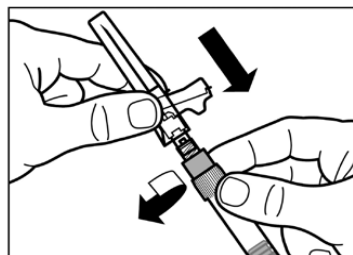
6. samm

- Keerake süstel ja viaal tagurpidi ja tõmmake aeglaselt kolbi tagasi kuni kogu viaali sisu on süstlis.
- Keerake süstel viaali adapteri küljest lahti.



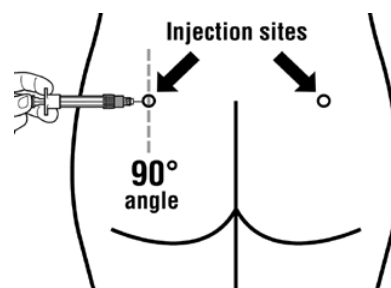
7. samm

- Keerake süstenõel süstli külge.
- Loksutage süstlit ettevaatlikult, et säilitada suspensiooni ühtlus.
- Valmistage süstekoht ette alkoholiga niisutatud tamponiga.
- Eemaldage nõela kate.
- Koputage õrnalt süstlit, et eemaldada nähtavad õhumullid süstlist.
- Minge **koheselt** sammu 8 juurde, manustamine patsiendile. Viivitus võib lõppeda settimisega.



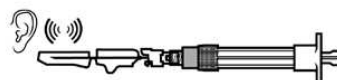
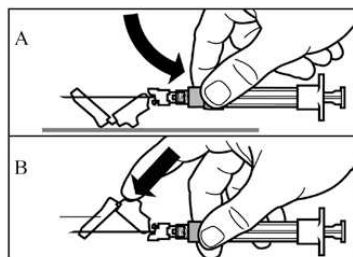
8. samm

- Sandostatin LARi võib süstida ainult sügava intramuskulaarse süstena, **MITTE KUNAGI** veeni.
- Süstige paremasse või vasakusse tuharalihasesse nahaga 90° nurga all.
- Pärast nõelatorget tõmmake kolbi veidi tagasi veendumaks, et nõel ei ole veresoont läbinud (vastasel korral muutke nõela asendit)
- Vajutage ühtlaselt surudes kolbi, kuni kogu süstel on tühi. Eemaldage nõel süstekohast ja aktiveerige nõela ohutusmehhanism (nagu näidatud **9. sammu** juures).



9. samm

- Aktiveerige nõela ohutusmehhanism, kas:
 - surudes murdekohta vastu kõva pinda (joonis A)
 - või vajutades murdekohta sõrmega (joonis B).
- Nõela ohutusmehhanismi aktiveerumist kinnitab kuuldav klõps.
- Visake süstal koheselt kõva kaanega prügikasti või -konteinerisse.



7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76
LV-1039 Rīga
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Sandostatin LAR 10 mg: 283099
Sandostatin LAR 20 mg: 283199
Sandostatin LAR 30 mg: 283299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.