

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandostatin, 100 mikrogrammi/ml, süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 1 ml ampull sisaldab 100 mikrogrammi oktreotiidi (oktreotiidatsetaadina).

INN. *Octreotidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.
Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kasvuhormooni (KH) ja IGF-1 plasmataseme vähendamine ning sümptomite kontroll akromegaaliaga patsientidel, kelle seisund ei ole allunud kirurgilisele ega kiiritusravile. Sandostatin on näidustatud ka akromegaaliaga patsientidele, kellele ei sobi või kes ei nõustu kirurgilise raviga või enne kiiritusravi täieliku toime avaldumist.

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

Sandostatin ei ole kasvjavastane ravim ja ei taga nende patsientide tervistumist.

Pankrease operatsioonijärgsete tüsistuste ennetamine.

Maksatsirroosiga patsientidel erakorraliseks raviks mao-söögitoru veenilaiendite veritsuse peatamiseks ja vältimiseks. Sandostatini kasutatakse koos muu spetsiifilise raviga, nt endoskoopiline skleroteraapia.

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 alustatakse subkutaanse (s.c.) süstena 0,05...0,1 mg iga 8 kuni 12 tunni järel. Annuse kohandamine peab põhinema igakuisel KH ja IGF-1 sisalduse määramisel (eesmärk: KH < 2,5 nanogrammi/ml; IGF-1 normivahemikus) ning kliiniliste sümptomite ja ravi taluvuse jälgimisel. Enamikul patsientidest on optimaalne ööpäevane annus 0,3 mg. Maksimaalset annust 1,5 mg ööpäevas ei tohi ületada. Patsientidel, kes saavad Sandostatini stabiilses annuses, tuleb KH ja IGF-1 sisaldust määrata iga 6 kuu järel.

Kui 3 kuud pärast ravi alustamist Sandostatini ei ole KH sisaldus oluliselt langenud ning kliinilised sümptomid paranenud, tuleb ravi lõpetada.

Gastroenteropankreatilised endokriinkasvajad

Ravi alustatakse s.c. süstena 0,05 mg üks või kaks korda ööpäevas. Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest, kasvaja poolt produtseeritud hormoonide sisaldusest (kartsinoidkasvajate korral 5-hüdroksüindooläädikhappe eritumisele uriiniga) ning ravimi taluvusest, võib annust järk-järgult suurendada 0,1...0,2 mg-ni 3 korda ööpäevas. Erandjuhtudel võivad olla vajalikud suuremad annused. Säilitusannus tuleb kohandada individuaalselt.

Kartsinoidkasvajate korral tuleb ravi lõpetada, kui 1 nädala jooksul ei saavutata maksimaalses talutavas annuses Sandostatini raviga positiivset ravivastust.

Pankrease operatsioonijärgsed tüsistused

0,1 mg s.c. süstena 3 korda ööpäevas 7 järjestikusel päeval, alates operatsioonipäevast vähemalt 1 tund enne laparotoomia teostamist.

Mao-söögitoru veritsevad veenilaiendid

25 mikrogrammi tunnis pideva intravenoosse (i.v.) infusioonina 5 päeva jooksul. Sandostatini võib kasutada lahustatuna füsioloogilises soolalahuses.

Mao-söögitoru veritsevate veenilaienditega tsirroosiga patsientidel on Sandostatin pideva i.v. infusioonina annustes kuni 50 mikrogrammi tunnis 5 päeva jooksul olnud hästi talutav (vt lõik 4.9).

TSH-d sekreteerivate hüpopüüsi adenoomide ravi

Soovitav annus on enamasti 100 mikrogrammi kolm korda ööpäevas s.c. süstena. Annust võib kohandada vastavalt toimele TSH-le ja kilpnäärmehormoonidele. Toime efektiivsuse hindamiseks peab ravi kestma vähemalt 5 päeva.

Kasutamine eakatel

Puuduvad andmed Sandostatini taluvuse vähenemise või annuse muutmise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel.

Kasutamine lastel

Kogemused Sandostatini kasutamisega lastel on piiratud.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Maksatsirroosi korral võib ravimi poolväärtusaeg pikeneda, mistõttu tuleb vajadusel säilitusannust kohandada.

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel

Neerufunktsiooni halvenemine ei mõjutanud s.c. süstena manustatud oktreotiidi üldist ekspositsiooni (AUC), mistõttu Sandostatini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Sandostatini võib manustada kas nahaaluse (s.c.) süstena või lahjendatult veenisisesel (i.v.) infusioonina. Ravimpreparaadi käsitlemise ja lahjendamise juhised 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 hüpopüüsi kasvavad võivad mõnikord ravi ajal suurened, põhjustades tõsiseid tüsistusi (nt vaatevälja defektid), siis on oluline kõikide patsientide hoolikas jälgimine. Kui ilmnevad tõendid kasvaja suurenemise kohta, on soovitatav kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Raviga saavutatud kasvuhormooni (KH) taseme vähenemise ja insuliinisarnase kasvufaktor-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).

Atrioventrikulaarblokaadist (sh täielik atrioventrikulaarblokaad) on teatatud patsientidel, kes said oktreotiidi suuri annuseid intravenoosse pideva infusioonina (100 mikrogrammi tunnis), ja patsientidel, kes said oktreotiidi intravenoosse boolusinfusioonina (50 mikrogrammi boolusinfusioonina ja seejärel 50 mikrogrammi tunnis pideva infusioonina). Seetõttu ei tohi ületada maksimumannust 50 mikrogrammi tunnis (vt lõik 4.2). Oktreotiidi suuri intravenoosseid annuseid saavate patsientide südamegevust tuleb asjakohaselt jälgida.

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 Sandostatini võtvatel patsientidel. Soovitatav on enne ravi Sandostatini ja ligikaudu iga 6 kuu järel teha sapipõie ultraheliuuring.

GEP endokriinkasvajad

Gastroenteropankreatiliste endokriinkasvajate ravi ajal võib harva esineda sümptomite äkilist Sandostatini ravile allumatust koos raskete haigussümptomite kiire taastekkimisega. Ravi katkestamisel võivad sümptomid süveneda või taastekkida.

Glükoosi metabolism

Pärssiva toime tõttu kasvuhormoonile, glükagoonile ja insuliinile võib Sandostatin mõjutada glükoosi regulatsiooni. Häiruda võib einejärgne glükoositaluvus ning teatud juhtudel võib oktreotiidi pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkida püsiv hüperglükeemia. Teatatud on ka hüpopglükeemiast.

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 hüpopglükeemia raskust ja pikendada kestust. Neid patsiente tuleb Sandostatini ravi alustamisel ja annuste igal muutmisel hoolikalt jälgida. Vere glükoosisisalduse kõikumisi on tõenäoliselt võimalik vähendada, manustades väiksemaid ravimiannuseid sagedamini.

1. tüüpi suhkurtõvega patsientide ravis võib insuliinivajadus Sandostatini manustamisel väheneda. Mittediabeetikutel ja osaliselt kahjustamata insuliinireserviga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel võib

Sandostatini manustamine põhjustada einejärgse glükeemia suurenemist. Seetõttu on soovitatav jälgida vere glükoositaset ja antidiabeetilist ravi.

Söögitoru veenilaiendid

Kuna söögitoru veenilaiendite verejooksu episoodide järgselt on insuliinsõltuva diabeedi kujunemise või eelnevalt diagnoositud diabeedi korral insuliinivajaduse muutumise risk suurem, on vere glükoosisisalduse jälgimine kohustuslik.

Süstekohta reaktsioonid

52-nädalases toksilisuse uuringus peamiselt isastel rottidel täheldati s.c. süstimisel manustamiskohas sarkoome ainult suurima annuse korral (kehapinna järgi ligikaudu 8 korda kõrgem maksimaalsest annusest inimesel). 52-nädalases toksilisuse uuringus koertel ei ilmnenud s.c. manustamisel hüper- ega neoplastilisi kahjustusi. Puuduvad teated kasvajate tekkest süstekohtades patsientidel, keda on ravitud Sandostatiniiga kuni 15 aasta jooksul. Praegu teadaolev informatsioon viitab sellele, et rottidel esinevad muutused on liigispetsiifilised ning ei oma tähtsust ravimi kasutamisele inimesel (vt lõik 5.3).

Toitumine

Oktreotiid võib halvendada toidurasvade imendumist mõnedel patsientidel.

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

Kõhunäärme funktsioon

Mõnel oktreotiidi ravi gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajate 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 sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ampullis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Sandostatin 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.

Sandostatini manustamist tuleb vältida 24 tundi enne luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi, somatostatiini retseptoritega seonduva radiofarmatseutikumi manustamist.

4.6 Fertilsus, 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 s.c. või 10...40 mg kuus Sandostatin LARi. Kaasasündinud anomaaliatest teatati 4%-l juhtudest, kui oli teada raseduse tulemus. Nende juhtude puhul ei kahtlustata põhjuslikku seost oktreotiidiga.

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas oktreotiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et oktreotiid eritub piima. Ravi ajal Sandostatini ei tohi rinnaga toita.

Fertilsus

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 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal olla ettevaatlik, kui neil tekib ravi ajal Sandostatini peeringlus, astenia/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, kolelitaas, hüperglükeemia ja kõhukinnisus. Teised sageli esinevad kõrvaltoimed olid peeringlus, lokaliseerunud valu, sapisetted, kilpnäärme funktsioonihäired (nagu türeotropiini [*thyroid stimulating hormone*, TSH], üld-T4 ja vaba-T4 taseme langus), vedel iste, glükoositaluvuse häired, oksendamine, astenia ja hüpo-glükeemia.

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	Kolelitiias.
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 spontaansed 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-glutamüültransferaaside 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 s.c. manustatava vormi pikaajalistest kasutajatest. Üldpopulatsioonis (40...60 aastased) esineb sapikive 5 kuni 20%-l elanikest. 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 spasme teke.

On näidatud, et ravi jätkamisel väheneb aja jooksul seedetrakti kõrvaltoimete esinemine.

Gastrointestinaalsete kõrvaltoimete esinemissagedust võib vähendada toidukordade vältimisega Sandostatini s.c. manustamise ajal, see tähendab süstides ravimit toidukordade vahel või magama minnes.

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

Valu või torkiv, kipitav või põletav tunne s.c. süstekohas koos punetuse ja paistetusega, mis kestab harva kauem kui 15 minutit. Lokaalset ebamugavustunnet saab vähendada, lastes enne süstimist lahusel toatemperatuurini soojeneda või süstides väiksema koguse kontsentreeritumat lahust.

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Pankrease ensüümid

Väga harva on s.c. manustatud Sandostatini 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. Sandostatini ravil.

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 voltaaz, R/S transitsioon, varane R saki progressioon ja mittespetsiifilised ST-T laine muutused. Nende muutuste seos oktreotiidsetaadiga ei ole selge, kuna paljudel antud patsientidest esinesid ka südamehaigused (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Turuletulekujärgselt on teatatud trombotsütopeeniast, eriti Sandostatini i.v. manustamisvormi kasutamisel maksatsirroosiga patsientidel. Trombotsütopeenia on pöörduv ning kaob ravi lõpetamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 Sandostatini juhusliku üleannustamise juhtudest täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel olid annused vahemikus 2400...6000 mikrogrammi ööpäevas, manustatuna pideva infusioonina (100...250 mikrogrammi tunnis) või subkutaanselt (1000 mikrogrammi kolm korda ööpäevas). Teatatud kõrvaltoimed olid arütmia, hüpotensioon, südameseiskus, ajuhüpoksia, pankreatiit, rasvmaks, kõhulahtisus, nõrkus, letargia, kehakaalu langus, hepatomegalia ja laktatsidoos. Atrioventrikulaarblokaadist (sh täielik atrioventrikulaarblokaad) on teatatud patsientidel, kes said oktreotiidi 100 mikrogrammi tunnis

intravenoosse pideva infusioonina ja/või intravenoosse boolusinfusioonina (50 mikrogrammi boolusinfusioonina ja seejärel 50 mikrogrammi tunnis pideva infusioonina).

Lastel olid annused vahemikus 50...3000 mikrogrammi ööpäevas, manustatuna pideva infusioonina (2,1...500 mikrogrammi tunnis) või subkutaanselt (50...100 mikrogrammi). Ainus teatatud kõrvaltoime oli kerge hüperglükeemia.

Vähipatsientidel, kes saavad Sandostatini subkutaanselt annustes 3000...30 000 mikrogrammi ööpäevas jagatud annustena, ei ole ootamatutest kõrvaltoimetest teatatud.

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 Sandostatin pärsib:

- arginiini poolt stimuleeritud KH vabanemist, füüsilisest pingutusest ja insuliinist indutseeritud hüperglükeemiat,
- 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'd, mitte insuliini ja selle manustamisele ei järgne tagasisidemehhanismina hormoonide hüpersekretsiooni (s.o KH akromegaaliaga patsientidel).

Akromegaaliaga patsientidel vähendab Sandostatin KH ja IGF-1 sisaldust plasmas. KH vähenemine 50% või enam esineb kuni 90%-l patsientidest ning seerumi KH vähenemine kuni < 5 nanogrammi/ml on saavutatav pooltel juhtudest. Sandostatini kasutamisel vähenevad enamikul patsientidest oluliselt haiguse kliinilised sümptomid, nagu peavalu, naha ja pehmete kudede turse, hüperhidroos, aralgia, paresteesia. Hüpofüüsi suure adenoomiga patsientidel võib Sandostatini ravi tulemusel esineda mõningane kasvaja massi vähenemine.

GEP endokriinse süsteemi funktsioneerivate kasvajatega patsientidel mõjutab Sandostatin mitmeid kliinilisi parameetreid, sest omab mitmekülgset toimet endokriinsüsteemile. Kliinilise seisundi ning sümptomite paranemine esineb patsientidel, kellel on kasvajatest tingitud sümptomid püsinud sõltumata eelnevatest ravidest, sealhulgas kirurgiline ravi, maksaarteri emboliseerimine ja erinevad keemiaravid, nagu streptosotsiin ja 5-fluorouratsiil.

Sandostatini toimed erinevat tüüpi kasvajatele on järgmised

Kartsinoidkasvajad

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

Vipoomid

Neid kasvaja iseloomustab biokeemiliselt vasoaktiivse intestinaalse peptiidi (VIP) ületootmine. Enamikel juhtudel leevendab Sandostatini manustamine haigusele tüüpilist rasket kõhulahtisust, selle tulemusel paraneb patsiendi elukvaliteet. Kaasneb elektrolüütide tasakaaluhäirete, nt hüpokaleemia, paranemine, mille tulemusel on võimalik enteraalset ja parenteraalset 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

Sandostatini manustamisel väheneb enamikul juhtudel oluliselt sellele haigusele iseloomulik nekrootiline migreeruv lööve. Sandostatini toime sageli esinevale kergele diabeedile ei ole oluline ning üldiselt ei vähene insuliini või peroraalsete hüpopglükemiliste ravimite kasutamise vajadus. Sandostatin vähendab kõhulahtisust ning seetõttu soodustab nendel patsientidel kehakaalu tõusu. Kuigi Sandostatini 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 võib aidata täiendavalt vähendada maohappe hüpersekretsiooni ning parandada sümptomeid, sealhulgas kõhulahtisust, vähendades mõnedel patsientidel tõusnud gastrini taset.

Insulinoomid

Sandostatini manustamine vähendab tsirkuleeriva immunoreaktiivse insuliini taset, kuid selle toime võib olla lühiajaline (ligikaudu 2 tundi). Opereeritavate kasvajatega korral võib Sandostatini abil preoperatiivselt saavutada normoglükemia. Mitteopereeritavate hea- või pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võib paraneda vere glükoosisisaldus ka tsirkuleeriva insuliinisalduse kestva vähenemiseta.

Pankrease operatsioonijärgsed tüsistused

Sandostatini manustamine peri- ja postoperatiivselt vähendab patsientidel tüüpilisi pankrease operatsioonijärgseid tüsistusi (nt pankrease fistul, abstsess ja sellest tulenev sepsis, operatsioonijärgne äge pankreatiit).

Mao-söögitoru veritsevad veenilaiendid

Olemasoleva tsirroosiga patsientidel, kellel on mao-söögitoru veritsevad veenilaiendid, seostatakse Sandostatini manustamist kombinatsioonis spetsiifilise raviga (nt skleroteraapia) parema veritsuste ja varajase veritsuse taastekke kontrolliga, vereülekannete vähenenud vajadusega ning paranenud 5-päeva elulemusega. Kuigi Sandostatini täpne toimemehhanism on lõplikult välja selgitamata, oletatakse et Sandostatin vähendab siseelundite verevarustust, inhibeerides vasoaktiivseid hormone (nt VIP, glükagoon).

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

Sandostatini ravitoimet jälgiti prospektiivselt 21 patsiendil ja andmed koondati 37 publitseeritud juhuga. 42-st patsiendist, kellelt saadi biokeemilise analüüsi tulemused, oli 81%-l (n = 34) rahuldavad tulemused (vähemalt 50%-line TSH taseme langus ja oluline kilpnäärmehormoonide taseme langus), kusjuures 67%-l (n = 28) toimus TSH ja kilpnäärmehormooni taseme normaliseerumine. Nendel patsientidel säilis ravivastus kogu ravi kestel (kuni 61 kuud, keskmine 15,7 kuud).

Selget kliiniliste sümptomite paranemist täheldati 19 patsiendil 32-st, kellel esines kliiniline hüpertüreoidism. 11-l juhul (41%) täheldati üle 20%-list kasvaja mahu vähenemist ja üle 50%-list mahu vähenemist 4-l juhul (15%). Varasemast kasvaja mahu vähenemisest teatati pärast 14-päevast ravi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sandostatini imendub kiiresti ja täielikult s.c. süstena manustamisel. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 30 minuti jooksul.

Jaotumine

Jaotusruumala on 0,27 l/kg ja totaalne kliirens on 160 ml/min. Plasmavalkudega seondub kuni 65% ulatuses. Sandostatini seondumine vererakkudega on ebaoluline.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg s.c. manustamisel on 100 minutit. I.v. süstena manustamisel on eliminatsioon kahefaasiline, poolväärtusajad 10 ja 90 minutit. Enamus peptiide eritub roojaga, sealjuures ligikaudu 32% eritub muutumatul kujul uriiniga.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni puudulikkus ei mõjuta s.c. süstena manustatud oktreotiidi üldist ekspositsiooni (AUC).

Maksatsirroosiga patsientidel võib olla vähenenud eliminatsioonivõime, kuid see ei esine rasvmaksaga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse ja korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei ilmnenud ohutusprobleeme inimesele.

Loomade reproduktsiooniuuringutest 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 ei ole 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.

Kartsinogeensus/korduvtoksilisus

Rottidel, kes said oktreotiidatsetaati ööpäevastes annustes kuni 1,25 mg/kg, täheldati valdavalt isasloomadel fibrosarkoomide teket s.c. süstekohtadel pärast 52, 104 ja 113/116 nädalat. Paikseid kasvajaid esines ka kontrollrühma rottidel, siiski peeti nende kasvajate arenemist ebakorrapärasest fibroplaasiast tingituks, mis tekkis järjepidevast ärritusest süstekohal, mida suurendas happeline piimhappe/mannitooli vehiikel. See mittespetsiifiline koereaktsioon paistis olevat rottidele iseloomulik. Neoplastilisi kahjustusi ei täheldatud igapäevaselt oktreotiidi s.c. süsteid annuses kuni 2 mg/kg 98 nädala jooksul saanud hiirtel või koertel, kes said igapäevaselt s.c. ravimi annuseid kuni 52 nädala jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Piimhape
Mannitool (E421)
Naatriumvesinikkarbonaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Oktreotiidatsetaat ei ole stabiilne parenteraalsetes toitelahustes.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast avamist kasutada kohe.
Lahjendatud lahused tuleb kasutada kohe pärast valmistamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Säilitatuna temperatuuril kuni 30 °C kuni 2 nädalat.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi avamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

One-point-cut värvitud, I tüüpi klaasampullid kahe värvikoodi rõngaga, mis sisaldavad selget värvitud lahust. Sandostatin, 100 mikrogrammi/ml: üks sinine ja üks roheline rõngas.
Karbis on kolm, viis, kuus, kümme, kaksikümmend ja viiskümmend ampulli papist alusel.
Multipakend kümne pakendiga, igäühes kolm ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Ampullid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks; need tuleb avada vahetult enne kasutamist ja kasutamata jäänud kogused hävitada.

Nahaalne manustamine

Patsiendid, kes manustavad ravimit ise nahaaluse süstena, peavad saama arstilt või meditsiiniõelt täpsed juhised.

Valu vähendamiseks süstekohal on soovitatav, et lahus oleks enne süstimist toatemperatuuril. Vältida tuleb mitmekordset süstimist lühikese aja jooksul samasse kohta.

Veenisisene infusioon

Parenteraalsed ravimid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida värvimuutuse ja tahkete osakeste sisalduse suhtes. Intravenoosse infusiooni jaoks tuleb ravim enne manustamist lahjendada. Sandostatin (oktreotiidatsetaat) on füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 24 tundi steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% dekstroosi (glükoos) vesilahuses. Eelistada tuleb siiski füsioloogilist soolalahust, sest Sandostatin võib mõjutada glükoosi homeostaasi. Lahjendatud lahus on füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne vähemalt 24 tundi säilitamisel temperatuuril alla 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb

lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja – tingimuste eest kasutaja.

Üks 500 mikrogrammine (viis 100 mikrogrammist) ampull lahustatakse tavaliselt 60 milliliitris füsioloogilises lahuses ning saadud lahus tuleb manustada infusioonipumbaga. Seda toimingut tuleb korrata nii sageli kui vaja, kuni määratud ravikestuse lõpuni.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

217498

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.09.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2023

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.