

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandostatin 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Sandostatin 100 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Sandostatin 500 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull om 1 ml innehåller 50 mikrogram oktreotid (som oktreotidacetat)
En ampull om 1 ml innehåller 100 mikrogram oktreotid (som oktreotidacetat)
En ampull om 1 ml innehåller 500 mikrogram oktreotid (som oktreotidacetat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon (GH) och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling eller strålning inte givit tillfredsställande resultat. Sandostatin är också indicerat för patienter med akromegali för vilka kirurgi är olämplig eller som är ovilliga att genomgå kirurgisk behandling, samt under interimperioden till dess strålbehandling fått full effekt.

Lindring av symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska (GEP) endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom (se avsnitt 5.1).

Sandostatin är inte en antitumörbehandling och botar inte sjukdomen för dessa patienter.

Förebyggande av komplikationer efter pankreaskirurgi.

Akut behandling för att stoppa blödning och som skydd mot reblödning orsakad av esofagusvaricer hos patienter med levercirrhos. Sandostatin ska användas tillsammans med annan specifik behandling såsom endoskopisk skleroterapi.

Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom:

- när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling;
- hos patienter för vilka kirurgi är olämplig;
- hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Akromegali

Initialt ges 0,05 till 0,1 mg som subkutan injektion var 8:e eller var 12:e timme. Justering av dosen bör ske baserat på månatliga bestämningar av mängden GH och IGF-1 (målvärden: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 inom normalintervall), kliniska symptom och tolerabilitet. För de flesta patienter är den optimala dosen 0,3 mg. En

maximal dos om 1,5 mg per dag bör inte överskridas. För patienter på en stabil dos av Sandostatin, ska bestämning av GH och IGF-1 göras var 6:e månad.

Behandlingen ska avbrytas om ingen relevant minskning av GH-nivåer och ingen förbättring av kliniska symtom har uppnåtts inom 3 månader efter påbörjad behandling med Sandostatin.

Gastro-entero-pankreatiska endokrina tumörer

Initialt ges 0,05 mg som subkutan injektion en eller två gånger dagligen. Dosen kan gradvis ökas till 0,1 till 0,2 mg 3 gånger dagligen beroende på kliniskt svar, effekt på mängden tumörproducerade hormon (effekt på urinutsöndringen av 5-hydroxyindolättiksyra vid karcinoidtumörer) och tolerabilitet. I undantagsfall kan högre doser krävas. Underhållsdoser måste justeras individuellt.

Behandling av karcinoida tumörer bör avbrytas om inget fördelaktigt svar uppnåtts inom 1 veckas behandling med maximal tolererbar dos av Sandostatin.

Komplikationer efter pankreaskirurgi

0,1 mg 3 gånger dagligen genom s.c. injektion under 7 på varandra följande dagar, med start på operationsdagen minst 1 timme före laparotomi.

Blödande gastroesofagala varicer

25 mikrogram/timme under 5 dagar som kontinuerlig intravenös (i.v.) infusion. Sandostatin kan användas i spädning med fysiologisk koksaltlösning.

Sandostatin har tolererats väl hos cirrhotiska patienter med blödande gastroesofagala varicer vid kontinuerliga i.v. doser om upp till 50 mikrogram/timme under 5 dagar (se avsnitt 4.9).

Behandling av TSH-producerande hypofysadenom

Generellt är den mest effektiva dosen 100 mikrogram tre gånger per dag genom s.c. injektion. Dosen kan justeras beroende på TSH och tyreoidhormon respons. Minst 5 dagars behandling krävs för att kunna bedöma effekten.

Användning hos äldre

Det finns inga tecken på reducerad tolerabilitet eller behov av ändrad dosering för äldre patienter som behandlats med Sandostatin.

Användning hos barn

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Sandostatin till barn.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Läkemedlets halveringstid kan öka hos patienter med levercirros och kräva justering av underhållsdosen.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreotid administrerat som s.c. injektion, därför är dosjustering av Sandostatin inte nödvändig.

Administreringssätt

Sandostatin kan administreras direkt genom subkutan (s.c.) injektion eller genom intravenös (i.v.) infusion efter spädning. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Eftersom tillväxthormonproducerande hypofystumörer ibland kan expandera och orsaka allvarliga komplikationer (t.ex. synfältsdefekter), är det viktigt att alla patienter kontrolleras noggrant. Om tecken på tumörexansion uppträder är alternativ behandling tillrådlig.

Som en följd av behandlingen kan en sänkning av tillväxthormonnivån (GH) och normalisering av koncentrationen av insulinliknande tillväxtfaktor 1(IGF-1) leda till att fertiliteten hos kvinnliga patienter med akromegali eventuellt återställs. Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska, om det är nödvändigt, rådas att använda en säker preventivmetod under behandling med oktreotid (se avsnitt 4.6).

Sköldkörtelfunktionen bör övervakas hos patienter som långtidsbehandlas med oktreotid.

Leverfunktionen bör övervakas under behandling med oktreotid.

Hjärt-kärlrelaterade händelser

Vanliga fall av bradykardi har rapporterats. Dosjustering kan vara nödvändig för läkemedel som betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans (se avsnitt 4.5).

Atrioventrikulära block (inklusive komplett atrioventrikulärt block) rapporterades för patienter som fick höga doser av kontinuerlig infusion (100 mikrogram/timme) och för patienter som fick oktreotid som intravenös bolus (bolus på 50 mikrogram följt av en kontinuerlig infusion på 50 mikrogram/timme). Den högsta dosen på 50 mikrogram/timme ska därför inte överskridas (se avsnitt 4.2). Patienter som får höga doser av intravenöst oktreotid bör stå under lämplig hjärtövervakning.

Gallblåsan och relaterade händelser

Gallsten är en mycket vanlig händelse under behandling med Sandostatin och kan vara associerad med kolecystit och gallgångsdilatation (se avsnitt 4.8). Därutöver har fall av gallvägsinflammation rapporterats som en komplikation till gallsten hos patienter som behandlas med Sandostatin efter godkännandet för försäljning. Därför rekommenderas ultraljudsundersökning av gallblåsan före behandling och vid ca 6 till 12 månaders intervall under pågående behandling med Sandostatin.

GEP endokrina tumörer

Under behandlingen av GEP-endokrina tumörer kan det i sällsynta fall uppträda en plötslig förlust av symptomatisk kontroll med Sandostatin, med snabb återkomst av allvarliga symptom. Om behandlingen avbryts kan symtomen förvärras eller återkomma.

Glukosmetabolism

På grund av dess hämmande verkan på tillväxthormon, glukagon och insulin, kan Sandostatin påverka glukosregleringen. Glukostoleransen efter måltid kan försämrats och i vissa fall kan ett tillstånd av ihållande hyperglykemi induceras som en följd av kronisk administration. Hypoglykemi har också rapporterats

Hos patienter med insulinom kan oktreotid på grund av dess större relativa potens för att hämma utsöndringen av GH och glukagon än den hos insulin och på grund av den kortare varaktigheten av dess hämmande effekt på insulin, öka djupet och förlänga varaktigheten av hypoglykemi. Dessa patienter bör noga övervakas under inledandet av behandling med Sandostatin och vid varje dosändring. Markerade fluktuationer av blodsockernivåerna kan eventuellt minskas genom lägre, mer frekvent administrerade doser.

Sandostatin kan minska behovet av insulin hos patienter som får behandling för diabetes mellitus typ I. Hos icke diabetiker och typ II-diabetiker med delvis intakta insulinreserver kan behandling med Sandostatin

resultera i en höjning av glukosnivån efter måltid. Det rekommenderas därför att kontrollera glukostolerans och diabetesbehandling.

Esofagusvaricer

Eftersom det till följd av blödningar från esofagusvaricer, finns en ökad risk för utveckling av insulinberoende diabetes eller förändringar i insulinbehovet hos patienter med diabetes, är en lämplig kontroll av blodsockernivåerna nödvändig.

Reaktioner vid injektionsstället

I en 52-veckors toxicitetsstudie på råttor, främst hos handjur, noterades sarkom vid injektionsstället endast vid den högsta dosen (ca 8 gånger den maximala dosen för människa baserat på kroppsytan). Inga hyperplastiska eller neoplastiska lesioner inträffade vid injektionsstället i en 52-veckors toxicitetsstudie på hundar. Det har inte förekommit några rapporter om tumörbildning vid injektionsstället hos patienter som behandlades med Sandostatin i upp till 15 år. All information som finns tillgänglig för närvarande tyder på att resultaten på råttor är artspecifik och har ingen betydelse för användning av läkemedlet på människor (se avsnitt 5.3).

Nutrition

Oktreotid kan förändra absorptionen av fett från föda hos vissa patienter.

Sänkta vitamin B₁₂-nivåer och onormalt Schillings test har observerats hos vissa patienter som får behandling med oktreotid. Kontroll av vitamin B₁₂-nivå rekommenderas under behandling med Sandostatin hos patienter som tidigare har haft vitamin B₁₂-förlust.

Bukspottkörtelns funktion

Exokrin pankreasinsufficiens (EPI) har observerats hos vissa patienter som fått oktreotid-behandling mot gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer. Symtomen på EPI kan omfatta fettinnehållande diarré, lös avföring, uppsvälld buk och viktnedgång. Screening och lämplig behandling av EPI enligt kliniska riktlinjer bör övervägas hos symtomatiska patienter.

Natriuminnehåll

Sandostatin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dosjustering av läkemedel såsom betablockerare, kalciumantagonister eller medel som kontrollerar vätske- och elektrolytbalans kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Sandostatin (se avsnitt 4.4).

Dosjustering av insulin och diabetesläkemedel kan vara nödvändig vid samtidig administrering av Sandostatin (se avsnitt 4.4).

Oktreotid har visat sig minska intestinal absorption av ciklosporin och försena absorptionen av cimetidin.

Samtidig administrering av oktreotid och bromokriptin ökar biotillgängligheten hos bromokriptin.

Begränsade publicerade data antyder att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance hos substanser som metaboliseras av cytokrom P450-enzym, vilket kan bero på inhibering av tillväxthormon. Eftersom det inte kan uteslutas att oktreotid har denna effekt, bör därför samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har lågt terapeutiskt index (t.ex. kinidin, terfenadin) ske med försiktighet.

Samtidig användning med radioaktiva somatostatinanaloger

Somatostatin och dess analoger, såsom oktreotid, binder kompetitivt till somatostatinreceptorer och kan påverka effekten av radioaktiva somatostatinanaloger. Administrering av Sandostatin ska undvikas under minst 24 timmar innan administrering av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid, ett radioaktivt läkemedel som binder till somatostatinreceptorer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från behandling av gravida kvinnor med oktreotid och i cirka en tredjedel av fallen är utfallet av graviditeten okänd. Majoriteten av rapporterna inkom efter godkännandet för försäljning av oktreotid och mer än 50 % av antalet exponerade graviditeter rapporterades hos patienter med akromegali. De flesta av kvinnorna exponerades under första trimestern av graviditeten för doser från 100-1200 mikrogram Sandostatin s.c./dag eller 10-40 mg Sandostatin LAR/månad. Medfödda anomalier rapporterades i ca 4 % av fallen för vilka utfallen av graviditeten är känd. Inget orsakssamband med oktreotid misstänks i dessa fall.

Djurstudier indikerar inte direkt eller indirekt skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av Sandostatin under graviditet (se avsnitt 4.4).

Amning

Uppgift saknas om oktreotid passerar över i modersmjölk hos människa. Djurstudier visar att oktreotid passerar över i modersmjölk hos djur. Patienter ska inte amma under behandling med Sandostatin.

Fertilitet

Det är okänt om oktreotid påverkar fertiliteten hos människa. Sen nedstigning av testiklarna förekom hos avkommor till honor som behandlats under graviditet och amning. Oktreotid försämrade dock inte fertiliteten hos han- och honråttor vid doser upp till 1 mg/kg kroppsvikt per dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sandostatin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner om de upplever yrsel, asteni/trötthet, eller huvudvärk under behandling med Sandostatin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med oktreotid omfattar gastrointestinala rubbningar, rubbningar av nervsystemet, hepatobiliära rubbningar samt metabolism- och näringsrubbningar.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med oktreotid var diarré, buksmärta, illamående, gasbildning, huvudvärk, gallsten, hyperglykemi och förstoppning. Andra vanliga biverkningar är yrsel, smärta vid injektionsstället, gallblåseslam, tyreoidadysfunktion (t.ex. sänkt tyreoidestimulerande hormon (TSH), sänkt totalt T4 och sänkt fritt T4), lös avföring, nedsatt glukostolerans, kräkningar, asteni och hypoglykemi.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, listade i tabell 1, har summerats från kliniska studier med oktreotid:

Biverkningarna (Tabell 1) är indelade efter frekvens under respektive rubrik, de mest frekventa först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) mycket sällsynta ($< 1/10,000$), inkluderande enstaka rapporter. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna rankade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade i kliniska studier

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, buksmärta, illamående, förstoppning, gasbildning.
Vanliga:	Dyspepsi, kräkningar, uppblåsthet i buken, steatorré, lös avföring, missfärgad avföring.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Yrsel.
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreos, tyreoidearubbning (t.ex. sänkt TSH, sänkt total T4 och sänkt fritt T4).
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Gallsten.
Vanliga:	Kolecystit, gallblåseslam, hyperbilirubinemi.
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperglykemi.
Vanliga:	Hypoglykemi, nedsatt glukostolerans, anorexi.
Mindre vanliga:	Dehydrering.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktioner vid injektionsstället.
Vanliga:	Asteni.
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda transaminasnivåer.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Klåda, utslag, håravfall.
Andningsvägar	
Vanliga:	Dyspné.
Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi
Mindre vanliga:	Takykardi.

Efter godkännandet för försäljning

Spontanrapporterade biverkningar, redovisas i tabell 2, rapporteras frivilligt och det är inte alltid möjligt att tillförlitligt fastställa frekvens eller ett orsakssamband till läkemedelsexponering.

Tabell 2 Biverkningar som härrör från spontana rapporter

Blodet och lymfsystemet Trombocytopeni
Immunsystemet Anafylaxi, allergi/överkänslighetsreaktioner.
Hud och subkutan vävnad Urtikaria
Lever och gallvägar Akut pankreatit, akut hepatit utan kolestas, kolestatisk hepatit, kolestas, gulsot, kolestatisk gulsot.
Hjärtat Arytmier.
Undersökningar Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfatas, förhöjda nivåer av gammaglutamyltransferas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gallblåsan och relaterade reaktioner

Somatostatinanaloger har visats hämma kontraktilitet i gallblåsan och minska utsöndringen av galla vilket kan leda till gallblåsebesvär eller gallblåseslam. Gallstensbildning har rapporterats hos 15 till 30 % av patienterna vid långtidsbehandling med s.c. Sandostatin. Incidensen i den allmänna befolkningen (i åldrarna 40 till 60 år) är omkring 5 till 20 %. Vid förekomst av gallstenar är de vanligen asymtomatiska, symptomatiska stenar ska behandlas antingen genom upplösning med gallsyror eller med kirurgi.

Magtarmkanalen

I sällsynta fall kan magtarmbiverkningarna likna akut tarmobstruktion med progressiv magutspändhet, svår epigastriesmärta, bukömhet och muskelförsvär.

Frekvensen av gastrointestinala biverkningar brukar minska över tiden vid kontinuerlig behandling.

Förekomst av gastrointestinala biverkningar kan minskas genom att undvika måltider runt tiden för s.c. administrering, dvs. genom injektion mellan måltider eller vid sänggåendet.

Överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning. När dessa inträffar påverkar de oftast huden, sällan munnen och luftvägarna. Isolerade fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Reaktioner vid injektionsstället

Smärta eller en känsla av sveda, stickningar eller brännande på platsen för s.c. injektion med rodnad och svullnad som sällan varar mer än 15 minuter. Lokalt obehag kan reduceras genom att låta lösningen uppnå rumstemperatur innan injektion eller genom att injicera en mindre volym med en mer koncentrerad lösning.

Metabolism och nutrition

Trots att utsöndringen av fett i avföringen kan öka finns det inget som tyder på att långtidsbehandling med oktreotid leder till näringsbrist på grund av malabsorption.

Pankreasenzymer

I mycket sällsynta fall har akut pankreatit rapporterats inom de första timmarna eller dagarna efter behandling med subkutan Sandostatin vilket har upphört vid borttagande av läkemedlet. Dessutom har kolelitiasisinducerad pankreatit rapporterats hos patienter med långtidsbehandling med subkutan Sandostatin.

Hjärtat

Bradykardi är en vanlig biverkning med somatostatinanaloger. EKG-förändringar, såsom förlängd QT-tid, förändring av elaxel, tidig repolarisation, låg amplitud, R/S-övergång, tidig R-progression och ospecifika ST-T-förändringar, har observerats hos patienter med akromegali och karcinoidsyndrom. Sambandet mellan dessa händelser och oktreotidacetat är inte fastställt då många av dessa patienter har underliggande hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats efter godkännandet för försäljning, i synnerhet under behandling med Sandostatin (i.v.) hos patienter med levercirros. Detta är reversibelt efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ett begränsat antal fall av överdosering med Sandostatin hos vuxna och barn har rapporterats. Hos vuxna låg doserna mellan 2 400-6 000 mikrogram per dag givna som kontinuerliga infusioner (100-250 mikrogram per timme) eller subkutant (1 000 mikrogram tre gånger per dag). Biverkningar som rapporterades var arytmier, hypotension, hjärtstillestånd, hypoxi i hjärnan, pankreatit, steatoshepatit, diarré, svaghet, mental slöhet, viktnedgång, leverförstoring och laktacidosis. Atrioventrikulära block (inklusive komplett atrioventrikulärt block) rapporterades för patienter som fick 100 mikrogram/timme av kontinuerlig infusion och/eller oktreotid som intravenös bolus (50 mikrogram bolus följt av en kontinuerlig infusion på 50 mikrogram/timme).

Hos barn låg doserna mellan 50-3 000 mikrogram per dag givna som kontinuerliga infusioner (2,1-500 mikrogram per timme) eller subkutant (50-100 mikrogram). Mild hyperglykemi var den enda biverkan som rapporterades.

Inga oväntade biverkningar har rapporterats hos patienter med cancer som fått Sandostatin i doser på 3 000-30 000 mikrogram per dag i avdelade doser subkutant.

Behandlingen vid överdosering av Sandostatin är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatostatin och analoger, ATC kod: H01CB02

Oktreotid är en syntetisk oktapeptidanalogue till naturligt förekommande somatostatin med liknande farmakologiska effekter men med en betydligt längre effektduration. Oktreotid hämmar patologiskt ökad utsöndring av tillväxthormon (GH) och av peptider och serotonin som produceras inom GEP endokrina systemet.

Oktreotid är en mer potent hämmare av GH, glukagon och insulinfrisättning hos djur än somatostatin, med större selektivitet för hämning av GH och glukagon.

Hos friska försökspersoner har Sandostatin visats hämma:

- frisättning av GH stimulerat av arginin, ansträngnings- och insulin-inducerad hypoglykemi,

- frisättning av insulin, glukagon, gastrin, andra peptider i GEP endokrina systemet efter måltid samt argininstimulerad frisättning av insulin och glukagon,
- tyreotropinfrisättande hormon (TRH)-stimulerad frisättning av tyreoidestimulerande hormon (TSH).

Till skillnad från somatostatin hämmar oktreotid företrädesvis GH framför insulin och dess administration följs inte av någon reboundeffekt med hypersekretion av hormoner (dvs. GH hos patienter med akromegali).

Hos akromegalipatienter sänker Sandostatin plasmanivåerna av GH och IGF-1. En minskning av GH med 50 % eller mer ses hos upp till 90 % av patienterna och en minskning av GH i plasma till <5 ng/ml kan uppnås i ungefär hälften av fallen. Hos de flesta patienter minskar Sandostatin markant de kliniska symptomen av sjukdomen såsom huvudvärk, hud- och mjukvävssvullnad, svettningar, ledvärk och parestesier. Hos patienter med stora hypofysadenom kan behandling med Sandostatin leda till att tumörmassan krymper.

Hos patienter med funktionella tumörer i GEP endokrina systemet modifierar Sandostatin, på grund av dess olika endokrina effekter, ett antal kliniska fynd. Sandostatin ger klinisk förbättring och symtomatisk lindring hos patienter som fortfarande har symptom relaterade till deras tumörer trots tidigare behandling, som kan omfatta kirurgi, embolisering av arteria hepatica och olika kemoterapier, t.ex. streptozocin och 5-fluorouracil

Effekten av Sandostatin på de olika tumörtyperna är följande:

Karcinoida tumörer

Administrering av Sandostatin kan ge lindring av symptomen, framförallt av flush och diarré. I många fall har detta samtidigt resulterat i nedgång i plasmaserotonin och minskad utsöndring i urin av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA).

VIP-tumörer

Det biokemiska kännetecknet för dessa tumörer är överproduktion av vasoaktiv intestinal peptid (VIP). I de flesta fallen ger administrering av Sandostatin lindring av den svåra och vattniga diarrén, som är typisk för tillståndet, vilket förbättrar livskvalitén. Samtidigt förbättras associerade elektrolytrubbningar, t.ex. hypokalemi, vilket möjliggör att enteralt och parenteralt vätske- och elektrolyttillskott kan sättas ut. För vissa patienter visar datortomografi att tumörprogressionen bromsats eller stoppats eller till och med att tumören krymper, i synnerhet vid levermetastaser. Klinisk förbättring åtföljs i allmänhet av en minskad VIP-nivå i plasma, som kan falla in i det normala referensområdet.

Glukagonom

Administrering av Sandostatin resulterar i de flesta fallen i väsentlig förbättring av de nekrolytiskt migratoriska hudutslag som är karakteristiska för sjukdomen. Effekten av Sandostatin på det tillstånd av mild diabetes mellitus som ofta förekommer har inte noterats och behandlingen resulterar i allmänhet inte i en minskning av behovet av insulin eller perorala antidiabetika. Sandostatin lindrar diarréerna och leder därmed till viktökning hos de patienter som drabbats. Även om administration av Sandostatin ofta leder till en omedelbar minskning av glukagonnivåer i plasma, bibehålls i allmänhet inte dessa nivåer under en längre periods behandling, trots fortsatt symtomatisk förbättring.

Gastrinomas/Zollinger-Ellisons syndrom

Behandling med protonpumpshämmare eller H2-receptorblockerande medel kontrollerar i regel magsyrahyperssekretion. Diarré däremot, som också är ett vanligt symptom, lindras inte tillräckligt av protonpumpshämmare eller H2-receptorblockerande medel. Sandostatin kan bidra till att ytterligare minska magsyrahyperssekretion och förbättra symptom, inklusive diarré, eftersom det leder till suppression av förhöjda gastrinnivåer hos vissa patienter.

Insulinom

Administration av Sandostatin ger en minskning av cirkulerande immunreaktivt insulin vilket dock kan ha en kort varaktighet (cirka 2 timmar). Hos patienter med operabla tumörer kan Sandostatin preoperativt hjälpa till att återställa och upprätthålla normoglykemi. Hos patienter med inoperabla benigna eller maligna tumörer kan den glykemiska kontrollen förbättras även utan samtidig bibehållen reduktion av cirkulerande insulinnivåer.

Komplikationer efter pankreaskirurgi

För patienter som ska genomgå pankreaskirurgi minskar pre-och postoperativ administrering av Sandostatin förekomsten av typiska postoperativa komplikationer (t.ex. pankreasfistlar, abscesser och efterföljande sepsis, postoperativ akut pankreatit).

Blödande gastroesofagala varicer

Hos patienter med blödande gastroesofagusvaricer orsakade av levercirros ger Sandostatin i kombination med annan specifik behandling (t.ex. skleroterapi) bättre kontroll av blödning och skydd mot återblödning, minskat behov av transfusion och förbättrad 5-dagars överlevnad. Sandostatins verkningsmekanism är inte helt klarlagd, men Sandostatin antas reducera splanchnicusblodflödet genom hämning av vasoaktiva hormoner (t.ex. VIP och glukagon).

Behandling av TSH-producerande hypofysadenom

Behandlingseffekterna av Sandostatin observerades prospektivt hos 21 patienter och poolades med serier av 37 publicerade fall. Av 42 patienter med utvärderbara biokemiska data hade 81 % av patienterna (n=34) tillfredsställande resultat (minst 50 % reduktion av TSH och väsentlig minskning av sköldkörtelhormon), medan 67 % (n=28) hade normalisering av TSH och sköldkörtelhormon. Hos dessa patienter bibehölls svaret under hela behandlingsperioden (upp till 61 månader, medel 15,7 månader).

Beträffande kliniska symptom rapporterades en klar förbättring hos 19 av 32 patienter med klinisk hypertyreos. En minskning av tumörvolymen med mer än 20 % observerades i 11 fall (41 %) med en minskning över 50 % i 4 fall (15 %). Den första minskningen rapporterades efter 14 dagars behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter s.c. injektion absorberas Sandostatin snabbt och fullständigt. Maximal plasmakoncentration erhålls inom 30 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen är 0,27 l/kg och totalclearance 160 ml/min. Plasmaproteinbindningen uppgår till 65 %. Mängden Sandostatin som binds till blodkroppar är försumbar.

Eliminering

Efter subkutan injektion är halveringstiden för elimineringen 100 minuter. Efter i.v. injektion, är elimineringen bifasisk, med halveringstider på 10 respektive 90 minuter. Det mesta av peptiden elimineras via feces medan ca 32 % utsöndras oförändrad i urinen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den totala exponeringen (AUC) av oktreotid administrerat som subkutan injektion.

Elimineringskapaciteten kan vara nedsatt för patienter med levercirros, men inte hos patienter med fettlever.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende toxicitet vid akut och upprepad administrering, mutagenicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxikologiska studier hos djur visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier hos djur gav inga bevis för teratogena effekter, effekter på embryo/fetal utveckling eller andra reproduktionseffekter på grund av oktreotid vid doser upp till 1 mg/kg/dag. Viss fördröjning av den fysiologiska tillväxten noterades hos avkomman hos råttor vilken var övergående och kan kopplas till GH-hämning till följd av överdriven farmakodynamisk aktivitet (se avsnitt 4.6).

Inga specifika studier har utförts på juvenila råttor. I de pre-och postnatala utvecklingsstudierna observerades minskad tillväxt och mognad i F1-avkomman till honor där oktreotid gavs under hela graviditeten och amningsperioden. Fördröjd nedstigning av testiklarna observerades hos hanar i F1 avkommor, men fertiliteten hos de påverkade F1 ungarna förblev normal. Således var ovan nämnda observationer övergående och anses vara en följd av GH-hämning.

Karcinogenicitet/kronisk toxicitet

Hos råttor som fått oktreotidacetat i dagliga doser upp till 1,25 mg/kg kroppsvikt observerades fibrosarkom, främst hos ett antal handjur, vid det subkutana injektionsstället efter 52, 104 och 113/116 veckor. Lokala tumörer förekom även hos kontrollråttor, men utvecklingen av dessa tumörer tillskrevs ärrbildning producerad av ihållande irriterande effekter vid injektionsstället som förstärkts av surt bindemedel, mjölksyra/mannitol. Denna ospecifika vävnadsreaktion visade sig vara särskild för råttor. Neoplastiska skador observerades varken hos möss som fått dagliga subkutana injektioner av oktreotid i doser upp till 2 mg/kg under 98 veckor eller hos hundar som behandlats med dagliga subkutana doser av läkemedlet under 52 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra
Mannitol (E421)
Natriumvätekarbonat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Oktreotidacetat är instabilt i Total Parenteral Nutrition (TNP)-lösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnandet.
Spädda lösningar ska användas omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.
Ampullerna kan förvaras vid högst 30°C i upp till två veckor.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad brytampull av typ I glas med två färgkodade ringar innehållande klar, färglös lösning.

Sandostatin 50 mikrogram/ml: en blå och en gul

Sandostatin 100 mikrogram/ml: en blå och en grön

Sandostatin 500 mikrogram/ml: en blå och en rosa

Förpackningar om tre, fem, sex, tio, tjugo och femtio ampuller förpackade i ett tråg av kartong placerat i en ytterförpackning.

Flerpack om tio förpackningar vardera innehållande tre ampuller.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för användning och hantering

Ampullen är endast avsedd för engångsbruk, den ska öppnas precis före administrering och överblivet innehåll ska destrueras.

Subkutan administrering

Patienter som ska administrera läkemedlet själva genom subkutan injektion måste få noggranna anvisningar från läkare eller sköterska.

För att minska lokala reaktioner rekommenderas att lösningen ska uppnå rumstemperatur innan injektion.

Upprepade injektioner med kort intervall på samma injektionsställe ska undvikas.

Intravenös infusion

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på missfärgning och partiklar innan administrering. För intravenös infusion måste produkten spädas innan administrering. Sandostatin (oktreotid acetat) är fysikaliskt och kemiskt stabil i 24 timmar i sterila fysiologiska saltlösningar eller sterila lösningar av dextros (glukos) 5% i vatten. Men eftersom Sandostatin kan påverka glukoshomeostas, rekommenderas att fysiologiska saltlösningar användas i stället för dextros. De utspädda lösningarna är fysikaliskt och kemiskt stabila under minst 24 timmar vid högst 25°C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen helst användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsbetingelser innan användning på användarens ansvar.

Innehållet i en ampull om 500 mikrogram ska normalt lösas i 60 ml fysiologisk koksaltlösning, den utspädda lösningen ska sedan infunderas genom en infusionspump. Detta bör upprepas så ofta som det behövs tills den föreskrivna behandlingstiden har uppnåtts.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB

Box 1218

164 28 Kista

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/ml: 10982

100 mikrogram/ml: 10983

500 mikrogram/ml: 11294

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

50 mikrogram/ml: 1989-06-09/2009-03-28

100 mikrogram/ml: 1989-06-09/2009-03-28

500 mikrogram/ml: 1991-01-25/2009-03-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-15

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

<http://www.lakemedelsverket.se>