

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön neste

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Haimaleikkauksen jälkeisten komplikaatioiden ehkäisy.

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

Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito:

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Akromegalia*

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

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

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

#### *Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet*

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

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

#### *Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot*

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

#### *Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaaientumat*

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

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

#### *Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito*

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

#### *Käyttö iäkkäillä potilailla*

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

#### *Käyttö lapsilla*

Sandostatin-valmisteen käytöstä lapsilla on niukasti kokemusta.

#### *Käyttö maksan vajaatoimintapotilailla*

Maksakirroosipotilailla lääkkeen puoliintumisaika voi pidentyä, jolloin ylläpitoannostusta on muutettava.

#### *Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Yleistä

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

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

Kilpirauhastoimintaa on seurattava pitkäaikaisen oktreotidihoidon yhteydessä.

Maksan toimintaa on seurattava oktreotidihoidon aikana.

##### Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät tapahtumat

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

##### Sappirakko ja siihen liittyvät tapahtumat

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

##### Gastroenteropankreaattiset endokriiniset kasvaimet

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

##### Glukoosimetabolia

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

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

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

## Ruokatorven laskimolaajentumat

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

## Paikallisreaktiot

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

## Ravitsemus

Oktreotidi voi vaikuttaa joillakin potilailla ravinnon rasvojen imeytymiseen.

Joillakin oktreotidihoitoa saavilla potilailla on todettu B<sub>12</sub>-vitamiinipitoisuuksien pienenemistä ja poikkeavia tuloksia Schillingin kokeessa. B<sub>12</sub>-vitamiinipitoisuuksien seuranta Sandostatin-hoidon aikana on suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt B<sub>12</sub>-vitamiinin puutosta.

## Natrium-sisältö

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

Sandostatin-valmisteen on todettu vähentävän siklosporiniin imeytymistä suolesta ja hidastavan simetidiiniin imeytymistä suolesta.

Oktreotidin ja bromokriptiinin samanaikainen anto suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta.

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

## Haittavaikutustaulukko

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

**Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset**

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

### Markkinoille tulon jälkeen

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

## **Taulukko 2 Spontaaneissa ilmoituksissa mainitut haittavaikutukset**

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

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Sappirakko ja siihen liittyvät reaktiot*

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

#### *Ruoansulatuselimistön häiriöt*

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

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

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

#### *Yliherkkyys ja anafylaktiset reaktiot*

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

#### *Pistoskohdan reaktiot*

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

### *Aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt*

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

### *Haimaentsyymit*

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

### *Sydän*

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

### *Trombosytopenia*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

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

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Terveillä henkilöillä Sandostatin-valmisteen on osoitettu estävän

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

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

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

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

Sandostatin vaikuttaa seuraavasti eri kasvaintyyppihin:

#### Karsinoidikasvaimet

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

#### VIPoomat

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

## Glukagonoomat

Sandostatin-hoito lievittää useimmiten huomattavasti taudille tyypillistä nekrolyyttistä, migratorista ihottumaa. Sandostatin ei vaikuta merkittävästi tautiin usein liittyvään lievään diabetekseen, eikä insuliinin eikä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden tarve yleensä vähene. Sandostatin lievittää potilailla mahdollisesti esiintyvää ripulia, mikä johtaa kyseisten potilaiden painon nousuun. Sandostatin-valmisteen anto pienentää usein välittömästi plasman glukagonipitoisuutta, mutta vaikutus ei yleensä säily pitkäaikaishoidon aikana, vaikka oireet vähenevät jatkuvasti.

## Gastrinoomat / Zollinger–Ellisonin oireyhtymä

Hoito protonipumpun estäjillä tai H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajilla pitää yleensä mahahapon liikaerityksen hallinnassa. Protonipumpun estäjät tai H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajat eivät kuitenkaan välttämättä lievitä riittävästi ripulia, joka on myös merkittävä oire. Sandostatin voi pienentää edelleen mahahapon liikaeritystä ja lievittää oireita, mm. ripulia, sillä se pienentää joillakin potilailla suurentuneita gastriinipitoisuuksia.

## Insulinoomat

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

## Haimaleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

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

## Vuotavat mahalaukun tai ruokatorven laskimolaajentumat

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

## Tyreotropiinia erittävien aivolisäkeadenoomien hoito

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

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

### Erytisryhmät

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

Lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla mutta ei rasvamaksapotilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

### Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

50, 100 ja 500 mikrogrammaa/ml ampulli:

Maitohappo  
Mannitoli (E421)  
Natriumvetykarbonaatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

## 6.3 Kestoaika

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

## 6.4 Säilytys

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ampullit:

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

Sandostatin 50 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi keltainen

Sandostatin 100 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi vihreä

Sandostatin 500 mikrogrammaa/ml: yksi sininen ja yksi vaaleanpunainen

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

Monipakkaus, joka sisältää kymmenen kolmen ampullin pakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käyttö- ja käsittelyohjeet

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

### Ihonalainen injektio

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

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

### Laskimonsisäinen infuusio

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa visuaalisesti värin muuttumisen tai kiinteiden hiukkasten suhteen ennen antamista. Laskimonsisäistä infuusiota varten lääkevalmiste on laimennettava ennen lääkkeen antamista. Sandostatin (oktreotidiasetaatti) on fysikaalisesti ja kemiallisesti pysyvä 24 tunnin ajan steriilissä fysiologisessa keittosuolaliuoksessa tai steriilissä dekstroosin (glukoosi) 5 %:ssa vesiliuoksessa. Koska Sandostatin voi kuitenkin vaikuttaa glukoosin homeostaasiin, suositetaan että käytettäisiin mieluummin fysiologista keittosuolaliuosta kuin dekstroosia. Laimennetut liuokset ovat fysikaalisesti ja kemiallisesti pysyviä vähintään 24 tunnin ajan alle 25°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennetut liuokset tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 ESPOO

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.2.1990 / 8.7.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.5.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta.

## 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)

#### Hjälpämne med känd effekt

Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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 interimsperioden 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 administreringsätt

### 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 symptom 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.

#### *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 tyreoideahormon 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.

### Administreringsätt

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 tillräddig.

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).

#### 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). 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 symptomen 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 glykemi. 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 kroppsytta). 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 B<sub>12</sub>-nivåer och onormalt Schillings test har observerats hos vissa patienter som får behandling med oktreotid. Kontroll av vitamin B<sub>12</sub>-nivå rekommenderas under behandling med Sandostatin hos patienter som tidigare har haft vitamin B<sub>12</sub>-förlust.

### Natriuminnehåll

Sandostatin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, 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.

## 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, tyreoidedysfunktion (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**

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

<b>Blodet och lymfsystemet</b> Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b> Anafylaxi, allergi/överkänslighetsreaktioner.
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Urtikaria
<b>Lever och gallvägar</b> Akut pankreatit, akut hepatit utan kolestas, kolestatisk hepatit, kolestas, gulsot, kolestatisk gulsot.
<b>Hjärtat</b> Arytmier.
<b>Undersökningar</b> 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 muskelförsvår.

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 oktreetid leder till näringsbrist på grund av malabsorption.

#### *Pankreaszymer*

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

kolelitiasis inducerad 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).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **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 (1 500 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.

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 oktapeptid analog 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 mjukvävsvullnad, 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 symptomatisk 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 livskvaliten. Samtidigt förbättras associerade elektrolyttrubbningar, 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 symptomatisk förbättring.

### Gastrinomas/Zollinger-Ellisons syndrom

Behandling med protonpumpshämmare eller H<sub>2</sub>-receptorblockerande medel kontrollerar i regel magsyrahyperssekretion. Diarré däremot, som också är ett vanligt symptom, lindras inte tillräckligt av protonpumpshämmare eller H<sub>2</sub>-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, men effekt kan vara kortvarig (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, mutagenitet, karcinogenitet 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 postnatale 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.

## Karcinogenitet/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 förstärktes 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**

Ampull 50, 100 och 500 mikrogram/ml:

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

Ampull 50, 100 och 500 mikrogram/ml: 3 år  
Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnandet.  
Spädda lösningar ska användas omedelbart efter beredning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ampull 50, 100 och 500 mikrogram/ml:  
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

Ampuller:  
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, tjugو 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**

Ampull (50, 100 och 500 mikrogram/ml) 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 Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

28.2.1990 / 8.7.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.5.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats.