

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sandostatin 50 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Sandostatin 100 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITIV SAMMENSETNING

En ampulle på 1 ml inneholder 50 mikrogram oktreotid (som oktreotidacetat)
En ampulle på 1 ml inneholder 100 mikrogram oktreotid (som oktreotidacetat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Løsningen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk kontroll og reduksjon av veksthormon (GH) og IGF-1 plasmanivåer hos pasienter med akromegali som er utilstrekkelig kontrollert med kirurgisk behandling eller stråling. Sandostatin er også indisert til pasienter med akromegali som ikke egner seg til eller ikke ønsker å gjennomgå kirurgi, eller i interimperioden inntil strålebehandling gir full effekt.

Symptomlindring forbundet med funksjonelle gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine tumorer, f.eks. karsinoide tumorer som kjennetegnes av karsinoid syndrom (se pkt. 5.1).

Sandostatin er ikke en antitumorbehandling og er ikke kurativ hos disse pasientene.

Forebygging av komplikasjoner etter pankreaskirurgi.

Øyeblikkelig behandling for å stoppe blødning og beskytte mot gjentatt blødning på grunn av gastroøsofagusvaricer hos pasienter med cirrhose. Sandostatin brukes i forbindelse med spesifikk behandling slik som endoskopisk skleroterapi.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom:

- når sekresjonen ikke normaliseres etter kirurgi og/eller strålebehandling;
- hos pasienter hvor kirurgi ikke er egnet;
- hos pasienter som har fått strålebehandling, inntil strålebehandling gir effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akromegali

Initialt 0,05 til 0,1 mg ved subkutan injeksjon hver 8 eller 12. time. Dosejusteringer bør baseres på månedlige målinger av nivå av GH og IGF-1 (mål: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 innenfor normalområde), kliniske symptomer og på toleranse. Optimal daglig dose vil hos de fleste pasientene være 0,3 mg. En maksimumsdose på 1,5 mg per dag bør ikke overskrides. Hos pasienter på stabil dose Sandostatin bør GH og IGF-1 vurderes hver 6. måned.

Dersom GH-nivået ikke er relevant redusert, og dersom forbedring av de kliniske symptomene ikke er

oppnådd innen 3 måneder etter behandlingsstart med Sandostatin, bør behandlingen avbrytes.

Gastroenteropankreatiske endokrine tumorer

Initialt 0,05 mg en eller to ganger daglig ved subkutan injeksjon. Avhengig av klinisk respons, effekt på nivå av tumorproduserende hormoner (i tilfeller av karsinoide tumorer, på urinutskillelsen av 5-hydroksyindoleddiksyre), og på toleranse, kan dosen gradvis økes til 0,1 mg, så til 0,2 mg 3 ganger daglig. Under spesielle omstendigheter kan det være behov for høyere doser. Vedlikeholdsdoser må justeres individuelt.

Ved karsinoide tumorer bør behandlingen ikke fortsettes dersom det ikke er noen fordelaktig respons etter 1 ukes behandling med Sandostatin ved maksimum tolererte dose.

Komplikasjoner etter pankreaskirurgi

0,1 mg 3 ganger daglig som subkutan injeksjon i 7 påfølgende dager. Behandlingen igangsettes den dagen inngrepet skal foretas, minst 1 time før laparotomi.

Blødende gastroøsofagusvaricer

25 mikrogram/time gis som kontinuerlig intravenøs (i.v.) infusjon over 5 dager. Sandostatin kan brukes i fortynning med fysiologisk saltvann.

Hos pasienter med cirrhose og blødende gastroøsofagusvaricer har Sandostatin vært godt tolerert ved kontinuerlige intravenøse doser opptil 50 mikrogram/time over 5 dager (se pkt. 4.9).

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

Den generelt mest effektive dosen er 100 mikrogram tre ganger daglig ved subkutan injeksjon. Dosen kan justeres i henhold til responsen på TSH og tyreoidhormoner. Behandling i minst 5 dager er nødvendig for å bedømme effekten.

Bruk hos eldre

Det er ikke rapportert om redusert toleranse eller behov for endret dosering hos eldre pasienter behandlet med Sandostatin.

Bruk hos barn

Erfaring med Sandostatin hos barn er begrenset.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden av legemidlet kan være økt hos pasienter med levercirrhose. Justering av vedlikeholdsdosen kan derfor være nødvendig.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke den totale eksponeringen (AUC) av oktreotid etter en subkutan injeksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Sandostatin kan administreres direkte ved subkutan (s.c) injeksjon eller ved intravenøs (i.v.) infusjon etter fortynning. For ytterligere instruksjoner om håndtering og instruksjoner om fortynning av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Veksthormonproduserende tumorer i hypofysen kan noen ganger forstørres og medføre alvorlige

komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter). Derfor er det essensielt at pasientene blir fulgt opp nøye. Hvis symptomer på tumorvekst oppstår, bør alternativ behandling overveies.

Den terapeutiske fordelen av en reduksjon i nivået av veksthormon (GH) og normalisering av insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-1)-konsentrasjonen hos kvinnelige pasienter med akromegali, kan muligens gjenopprette fertiliteten. Kvinner i fertil alder bør derfor rådes til å bruke sikker prevensjon hvis nødvendig under behandling med oktreotid (se pkt. 4.6).

Tyreoideafunksjon bør overvåkes hos pasienter som får langtidsbehandling med oktreotid.

Leverfunksjonen bør overvåkes under oktreotidbehandling.

Kardiovaskulærrelaterte hendelser

Vanlige tilfeller av bradykardi har blitt rapportert. Dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer væske- og elektrolyttbalansen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Atrioventrikulære blokker (herunder fullstendig atrioventrikulært blokk) ble rapportert hos pasienter som mottok høye doser oktreotid som intravenøs kontinuerlig infusjon (100 mikrogram/time), og hos pasienter som mottok oktreotid som intravenøs bolus (50 mikrogram bolus etterfulgt av 50 mikrogram/time kontinuerlig infusjon). Maksimumsdosen på 50 mikrogram/time må derfor ikke overskrides (se pkt. 4.2). Pasienter som mottar høye doser intravenøs oktreotid, bør overvåkes med egnet hjertermonitorering.

Galleblære og relaterte hendelser

Gallesten er en svært vanlig tilstand under behandling med Sandostatin og kan være forbundet med galleblærebetennelse og dilaterte galleganger (se pkt. 4.8). Tilfeller av kolangitt har også blitt rapportert etter markedsføring som en komplikasjon av gallesten hos pasienter som tok Sandostatin. Ultralydundersøkelse av galleblæren anbefales derfor før behandling og ca. hver 6. til 12. måned under behandling med Sandostatin.

Gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine tumorer

Under behandlingen av GEP endokrine tumorer kan i sjeldne tilfeller symptomatisk kontroll med Sandostatin plutselig utebli og alvorlige symptomer kan raskt gjenoppstå. Dersom behandlingen avsluttes kan symptomene bli verre eller gjenoppstå.

Glukosemetabolisme

På grunn av den hemmende virkningen på veksthormon, glukagon og insulin kan Sandostatin påvirke glukosereguleringen. Postprandial glukosetoleranse kan svekkes, og i noen tilfeller kan vedvarende hyperglykemi forekomme som resultat av kronisk administrasjon. Hypoglykemi har også vært rapportert.

På grunn av oktreotids relative sterke hemming på utskillelsen av GH og glukagon enn av insulin og på grunn av kortere varighet av hemmende effekt på insulin, kan oktreotid forsterke og forlenge varigheten av hypoglykemi hos pasienter med insulinom. Disse pasientene bør derfor overvåkes nøye ved behandlingsstart og ved hver doseendring. Betydelige variasjoner i blodglukosekonsentrasjon kan muligens reduseres ved mindre og hyppigere dosering.

Behov for insulin hos pasienter med type I diabetes mellitus kan reduseres ved administrering av Sandostatin. Hos ikke-diabetikere og hos type II-diabetikere med delvis intakte insulinreserver kan behandling med Sandostatin føre til postprandiale økninger av blodsukknivået. Det anbefales derfor å måle glukosekonsentrasjonen og hvis nødvendig gi antidiabetisk behandling.

Øsofagusvaricer

Siden det, etter en blødningsepisode fra øsofagusvaricer, er en økt risiko for utvikling av insulinavhengig diabetes eller forandring i insulinbehovet hos pasienter med pre-eksisterende diabetes, er nøye oppfølging av blodsukkeret påkrevd.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I en 52 uker lang toksisitetstudie i rotter ble det, hovedsakelig hos hannrotter, oppdaget sarkomer ved det

subkutane injeksjonsstedet ved den høyeste dosen (ca. 8 ganger maksimal dose gitt til mennesker basert på kroppsoverflate). Det var ingen hyperplasi eller neoplastiske lesjoner ved det subkutane injeksjonsstedet i en 52 uker lang toksisitetsstudie hos hunder. Det har ikke vært rapportert om tumordannelse på injeksjonsstedet hos pasienter behandlet med Sandostatin i opptil 15 år. All informasjon som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt indikerer at funnene hos rotter er artsspesifikke og ikke har betydning for bruk hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ernæring

Oktreotid kan endre absorpsjonen av fett fra kostholdet hos enkelte pasienter.

Reduserte vitamin B12-nivåer og unormale Schillings-tester er observert hos noen pasienter som har blitt behandlet med oktreotid. Det anbefales at vitamin B12-nivået måles under behandlingen med Sandostatin hos pasienter som har hatt nedsatt vitamin B12-nivå.

Pankreasfunksjon

Eksokrin pankreasinsuffisiens (EPI) er observert hos noen pasienter som får behandling med oktreotid for gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Symptomer på EPI kan være steatoré, løs avføring, luft i magen og vekttap. Screening og egnet behandling for EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør vurderes for symptomatiske pasienter.

Natriuminnhold

Sandostatin inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ampulle, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan være nødvendig med dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere, eller legemidler som kontrollerer væske og elektrolyttbalansen når de gis samtidig med Sandostatin (se pkt. 4.4).

Dosejustering av insulin og antidiabetika kan være nødvendig når Sandostatin gis samtidig (se pkt. 4.4).

Det er vist at Sandostatin reduserer intestinal absorpsjon av ciklosporin og forsinket den for cimetidin.

Samtidig administrering av oktreotid og bromokriptin øker biotilgjengeligheten av bromokriptin.

Et begrenset antall publiserte data indikerer at somatostatinanaloger kan redusere metabolsk clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P-450 enzymer. Denne effekten kan skyldes undertrykkelsen av veksthormon. Da det ikke kan utelukkes at oktreotid kan ha en slik effekt, bør forsiktighet utvises ved bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. kinidin, terfenadin).

Samtidig bruk med radioaktive somatostatinanaloger

Somatostatin og analoger som oktreotid bindes kompetitivt til somatostatinreseptorer og kan interferere med effekten av radioaktive somatostatinanaloger.

Administrering av Sandostatin bør unngås i 24 timer før administrering av lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid, som er et radioaktivt legemiddel som bindes til somatostatinreseptorer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av oktreotid hos gravide kvinner, og i omtrent en tredjedel av tilfellene er utfallet av graviditeten ikke kjent. De fleste rapportene ble mottatt fra bruk etter markedsføring av oktreotid, og mer enn 50 % av de eksponerte graviditetene ble rapportert hos pasienter med akromegali. De fleste kvinnene ble eksponert for oktreotid under første trimester av graviditeten ved doser fra 100-1 200 mikrogram/dag av Sandostatin subkutan eller 10-40 mg/måned av Sandostatin LAR. Medfødte abnormaliteter ble rapportert i omtrent 4 % av tilfellene av

graviditet der utfallet er kjent. Ingen årsakssammenheng med oktreotid mistenkes i disse tilfellene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregel bør bruk av Sandostatin under graviditet fortrinnsvis unngås (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om oktreotid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at oktreotid utskilles i morsmelk. Pasienter bør ikke amme under behandling med Sandostatin.

Fertilitet

Det er ikke kjent om oktreotid har effekt på fertilitet hos mennesker. Sent nedfall av testiklene ble funnet hos hannføll til hopper som ble behandlet under drektighets- og dieperioden. Oktreotid svekket imidlertid ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved doser opptil 1 mg/kg kroppsvekt per dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sandostatin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller ved bruk av maskiner dersom de opplever svimmelhet, asteni/fatigue, eller hodepine under behandling med Sandostatin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er rapportert ved behandling med oktreotid innbefatter gastrointestinale forstyrrelser, forstyrrelser i nervesystem, lever og galleveier i tillegg til forstyrrelser med hensyn til metabolisme og ernæring.

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier med oktreotid var diaré, magesmerter, kvalme, flatulens, hodepine, gallesten, hyperglykemi og forstoppelse. Andre vanlige rapporterte bivirkninger var svimmelhet, lokale smerter på injeksjonsstedet, galleslam, unormal tyreoidfunksjon (f.eks. redusert mengde tyreoidstimulerende hormon [TSH], redusert total T4 og redusert fri T4), løs avføring, svekket glukosetoleranse, oppkast, asteni og hypoglykemi.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, er fra kliniske studier med oktreotid:

Bivirkningene (tabell 1) er rangert i henhold til frekvens, med de vanligste bivirkningene først, ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) svært sjeldne ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte tilfeller. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kliniske studier

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, abdominale smerter, kvalme, forstoppelse, flatulens.
Vanlige:	Dyspepsi, oppkast, abdominal oppblåsthet, steatoré, løs avføring, misfarget avføring.
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine.
Vanlige:	Svimmelhet.
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyreoidisme, tyreoidesykdom (f.eks. redusert TSH, redusert total T4, og redusert fri T4).

Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige:	Gallesten.
Vanlige:	Galleblærebetennelse, galle slam, hyperbilirubinemi.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hyperglykemi.
Vanlige:	Hypoglykemi, nedsatt glukosetoleranse, anoreksi.
Mindre vanlige:	Dehydrering.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Reaksjoner på injeksjonsstedet.
Vanlige:	Asteni.
Undersøkelser	
Vanlige:	Forhøyet transaminasenivå.
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Kløe, utslett, alopesi.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné.
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Bradykardi.
Mindre vanlige:	Takykardi.

Etter markedsføring

Spontane bivirkningsrapporter, presentert i tabell 2, er rapportert frivillig, og det er ikke alltid mulig å foreta en pålitelig vurdering av frekvens eller en årsakssammenheng i forhold til legemiddeleksponering.

Tabell 2 Bivirkninger fra spontane rapporter

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	
Anafylaktiske reaksjoner, allergiske-/hypersensitivitetsreaksjoner.	
Hud- og underhudssykdommer	
Urtikaria	
Sykdommer i lever og galleveier	
Akutt pankreatitt, akutt hepatitt uten kolestase, kolestatisk hepatitt, kolestase, gulsott, kolestatisk gulsott.	
Hjertesykdommer	
Arytmier.	
Undersøkelser	
Økte nivåer av alkalisk fosfatase, økte nivåer av gammaglutamyltransferase.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Galleblære og relaterte hendelser

Det er vist at somatostatinanaloger hemmer galleblærens kontraktilitet og reduserer utskillelse av galle som kan føre til abnormaliteter i galleblæren eller slam. Dannelse av gallestein er rapportert hos mellom 15-30 % av pasientene som behandles med subkutan Sandostatin over lang tid. Insidensen hos den generelle befolkningen (i alderen 40 til 60 år) er 5 til 20 %. Dersom gallesteindannelse oppstår er den vanligvis asymptomatisk. Symptomatisk gallestein bør behandles med gallesyrer eller kirurgi.

Gastrointestinale sykdommer

I sjeldne tilfeller kan gastrointestinale bivirkninger ligne akutt intestinal obstruksjon med abdominal distensjon, kraftige epigastriske smerter, abdominal ømhet og stramming. Frekvensen av gastrointestinale bivirkninger vil vanligvis reduseres over tid ved vedvarende behandling.

Forekomst av gastrointestinale bivirkninger kan reduseres ved å unngå måltid rundt tiden for subkutan administrasjon av Sandostatin, det vil si, ved å injisere mellom måltider eller ved sengetid.

Hypersensitivitet og anafylaktiske reaksjoner

Hypersensitivitet og allergiske reaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring. Når disse reaksjonene oppstår så påvirker de oftest huden, sjeldent munnen og luftveier. Isolerte tilfeller av anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Smerter eller en stikkende, prikkende eller brennende følelse på injeksjonsstedet med rødhet og hevelse varer sjelden mer enn 15 minutter. Lokalt ubehag kan reduseres ved at injeksjonsvæsken romtempereres før injeksjon, eller ved å injisere mindre volum ved å bruke en mer konsentrert oppløsning.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Det er ingen holdepunkter for at langvarig behandling med oktreotid har ført til underernæring på grunn av malabsorpsjon, til tross for økt fekal utskillelse av fett.

Pankreatiske enzymer

I svært sjeldne tilfeller har akutt pankreatitt blitt rapportert innen de første timene eller dagene med subkutan Sandostatinbehandling og opphørt ved seponering. I tillegg har gallestenindusert pankreatitt blitt rapportert hos pasienter under subkutan langtidsbehandling med Sandostatin.

Hjertesykdommer

Bradykardi er en vanlig bivirkning ved bruk av somatostatinanaloger. Både hos pasienter med akromegali og pasienter med karsinoid syndrom har det blitt observert EKG-forandringer som f.eks. forlenget QT, akseforskyvning, tidlig repolarisering, lav spenning, R/S-transisjon, tidlig R-bølgeprogresjon og uspesifikke ST-T-bølgeforandringer. Noen sammenheng mellom disse hendelsene og oktreotidacetat er ikke fastslått fordi mange av disse pasientene har underliggende hjertesykdommer (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert etter markedsføring. Spesielt under behandling med Sandostatin intravenøs injeksjon hos pasienter med levercirrhose. Dette er reversibelt etter seponering av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Et begrenset antall tilfeldige overdoser med Sandostatin hos voksne og barn har blitt rapportert. Hos voksne varierte dosene fra 2 400-6 000 mikrogram/dag gitt som kontinuerlig infusjon (100-250 mikrogram/time) eller gitt subkutan (1 000 mikrogram tre ganger daglig). Bivirkningene som ble rapportert var arytmier, hypotensjon, hjertestans, redusert oksygentilførsel til hjernen, pankreatitt, hepatisk steatose, diaré, svakhet, døsighet, vekttap, hepatomegali og laktacidose. Atrioventrikulære blokker (herunder fullstendig atrioventrikulært blokk) ble rapportert hos pasienter som mottok 100 mikrogram/time oktreotid som intravenøs kontinuerlig infusjon og/eller oktreotid som intravenøs bolus (50 mikrogram bolus etterfulgt av 50 mikrogram/time kontinuerlig infusjon).

Hos barn var dosene fra 50-3 000 mikrogram/dag gitt som kontinuerlig infusjon (2,1-500 mikrogram/time) eller subkutan (50-100 mikrogram). Eneste rapporterte bivirkning var mild hyperglykemi.

Ingen uventede bivirkninger har blitt rapportert hos kreftpasienter behandlet med 3 000 til 30 000 mikrogram Sandostatin per dag, gitt subkutan som oppdelte doser.

Eventuell overdosering behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB02

Oktreotid er et syntetisk oktapeptidderivat av naturlig forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske effekter, men med betydelig lengre virkningstid. Det hemmer patologisk økt sekresjon av veksthormon (GH) samt peptider og serotonin produsert i det gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine systemet.

Hos dyr er oktreotid en mer potent hemmer av GH, glukagon og insulinfrigjøring enn hva somatostatin er, med større selektivitet for GH og glukagonsuppresjon.

Hos friske frivillige har Sandostatin vist å hemme:

- frigjøring av GH stimulert av arginin, trening- og insulinindusert hypoglykemi,
- postprandial frigjøring av insulin, glukagon, gastrin, andre peptider i det GEP endokrine systemet, og arginin-stimulert frigjøring av insulin og glukagon,
- tyrotropin-frigjørende hormon (TRH)-stimulert frigjøring av tyreostimulerende hormon (TSH).

I motsetning til somatostatin hemmer oktreotid GH-sekresjon betydelig mer enn det hemmer insulin, og administrering av oktreotid følges ikke av en "rebound" hypersekresjon av hormoner (dvs. GH hos pasienter med akromegali).

Hos pasienter med akromegali reduserer Sandostatin plasmanivåer av GH og IGF-1. En GH-reduksjon på 50 % eller mer forekommer hos opptil 90 % pasienter, og en reduksjon av GH i serum til < 5 ng/ml kan oppnås hos omtrent halvparten av tilfellene. Hos de fleste pasientene reduserer Sandostatin betraktelig kliniske symptomer på sykdommen, slik som hodepine, hevelser i hud- og bløtvev, hyperhidrose, artralgi, parestesier. Hos pasienter med et stort hypofyseadenom kan behandling med Sandostatin føre til skrumpning av tumormassen.

Hos pasienter med funksjonelle tumorer i GEP-endokrine systemet modifierer Sandostatin, på grunn av sine mangfoldige endokrine effekter, flere kliniske egenskaper. Klinisk forbedring og symptomatiske fordeler oppstår hos pasienter som fremdeles har symptomer forbundet med tumor til tross for tidligere behandling, som kan omfatte kirurgi, hepatisk arterie embolisering og ulike kjemoterapier, f.eks. streptozocin og 5-fluorouracil.

Sandostatins effekter på ulike typer tumorer er som følger

Karsinoide tumorer

Administrasjon av Sandostatin kan føre til forbedring av symptomer, spesielt rødme og diaré. I mange tilfeller er dette forbundet med et fall i plasmaserotonin og redusert urinutskillelse av 5-hydroksyindoleddiksyre.

VIPomer

Det biokjemiske særpreget for disse tumorene er overproduksjon av vasoaktivt intestinal peptid (VIP). I de fleste tilfellene fører administrasjon av Sandostatin til lindring av alvorlig sekretorisk diaré som er typisk for tilstanden, som igjen fører til bedring av livskvaliteten. Dette er forbundet med forbedring i assosierte elektrolyttabnormiteter, f.eks. hypokalemi, som kan medføre at enteral og parenteral væske og elektrolytttilførsel kan avbrytes. Hos noen pasienter antyder tomografiscanning sen progresjon eller stopp i progresjonen av tumoren, eller til og med tumorkrumpning, spesielt ved hepatiske metastaser. Klinisk forbedring er vanligvis forbundet med en reduksjon i VIP-nivåer i plasma, som igjen kan komme innenfor det normale referanseområdet.

Glukagonomer

Administrasjon av Sandostatin fører i de fleste tilfeller til vesentlig forbedring av nekrolytisk vandrende utslett som særpreger tilstanden. Effekten av Sandostatin på mild diabetes mellitus som ofte opptrer er ikke

tydelig og fører generelt ikke til en reduksjon i insulinbehovet eller orale hypoglykemiske legemidler. Sandostatin forbedrer diaré og dermed vektoppgang hos pasienter som er rammet. Selv om Sandostatin ofte fører til en umiddelbar reduksjon i glukagonnivåer i plasma opprettholdes generelt ikke reduksjonen over en lengre tidsperiode med administrasjon, til tross for fortsatt symptomforbedring.

Gastrinomer/Zollinger-Ellison syndrom

Behandling med protonpumpehemmere eller H₂-reseptorblokkere kontrollerer generelt overproduksjon av magesyre. Diaré, som også er et fremtredende symptom, lindres imidlertid kanskje ikke tilstrekkelig av protonpumpehemmere eller H₂-reseptorblokkere. Sandostatin kan hjelpe til å ytterligere redusere overproduksjon av magesyre og forbedre symptomer, inkludert diaré, ved at det hos noen pasienter senker forhøyede gastrinnivåer.

Insulinomer

Administrasjon av Sandostatin produserer et fall i sirkulerende immunreaktivt insulin, som imidlertid kan vare i kort tid (ca. 2 timer). Hos pasienter med tumorer som kan opereres kan Sandostatin hjelpe til å gjenopprette og vedlikeholde normoglykemi preoperativt. Hos pasienter med benigne eller maligne tumorer som ikke kan opereres kan glykemisk kontroll forbedres uten samtidig vedvarende reduksjon i sirkulerende insulinnivå.

Komplikasjoner etter pankreaskirurgi

Hos pasienter som gjennomgår pankreaskirurgi reduserer Sandostatin administrert peri- og postoperativt forekomsten av typiske postoperative komplikasjoner (f.eks. pankreatisk fistel, abscess og påfølgende sepsis, postoperativ akutt pankreatitt).

Blødende gastroøsofagusvaricer

Hos pasienter med blødende gastroøsofagusvaricer på grunn av underliggende cirrhose er Sandostatin gitt i kombinasjon med spesifikk behandling (f.eks. skleroterapi) forbundet med bedre kontroll på blødning og tidlig gjentatt blødning, redusert behov for transfusjon, samt forbedret 5-dagers overlevelse. Selv om nøyaktig virkningsmekanisme for Sandostatin ikke er fullstendig klarlagt, påstås det at Sandostatin reduserer miltgjennomstrømning gjennom hemming av vasoaktive hormoner (f.eks. VIP, glukagon).

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

Behandlingseffektene av Sandostatin ble prospektivt observert hos 21 pasienter og slått sammen med 37 publiserte tilfeller. Blant 42 pasienter med evaluerbare biokjemiske data, hadde 81 % av pasientene (n=34) tilfredsstillende resultater (minst 50 % reduksjon av TSH og betydelig reduksjon av tyreoidhormoner), mens 67 % (n=28) hadde normalisering av TSH og tyreoidhormoner. Hos disse pasientene vedvarte responsen i hele behandlingsperioden (opptil 61 måneder, gjennomsnitt, 15,7 måneder).

Angående kliniske symptomer, ble det rapportert en klar forbedring hos 19 av 32 pasienter med klinisk hypertyreoidisme. Mer enn 20 % reduksjon i tumorvolum ble observert i 11 tilfeller (41 %) med en reduksjon på mer enn 50 % i 4 tilfeller (15 %). Den tidligste reduksjonen ble rapportert etter 14 dagers behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon absorberes Sandostatin raskt og fullstendig. Maks plasmakonsentrasjoner nås innen 30 minutter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 0,27 l/kg, og total kroppsclearance er 160 ml/min. Plasmaproteinbinding 65 %. Sandostatin binder seg i ubetydelig grad til blodlegemer.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden etter subkutan administrasjon er 100 minutter. Etter i.v. injeksjon er eliminasjonen bifasisk, med halveringstider på 10 og 90 minutter. Mesteparten av peptidet elimineres via fæces, mens ca. 32 % utskilles uforandret via urin.

Spesielle pasientpopulasjoner

Den totale eksponeringen (AUC) av oktreotid etter en subkutan injeksjon påvirkes ikke ved nedsatt nyrefunksjon.

Eliminasjonskapasiteten kan være redusert hos pasienter med levercirrhose, men ikke hos pasienter med fettlever.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med akutt og gjentatt dosetoksikologi, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi hos dyr avdekket ingen spesielle sikkerhetsrisiko for mennesker.

Reproduksjonsstudier hos dyr avdekket ingen tegn på teratogen, embryo/føtal eller andre reproduksjonseffekter på grunn av oktreotid ved parenterale doser opptil 1 mg/kg/dag. Noe retardasjon av fysiologisk vekst ble sett hos rotteavkommet, men dette var forbigående og forklarlig ved GH-hemming frembrakt av overdreven farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Ingen spesifikke studier ble utført på juvenile rotter. I pre- og postnatale utviklingsstudier ble redusert vekst og modning observert i F1-avkom hvor mor fikk oktreotid under hele graviditet- og dieperioden. Forsinket nedfall av testiklene ble observert for F1-avkom av hannkjønn, men fertiliteten til disse mannlige F1-rotteungene forble normal. De ovenfor nevnte observasjonene var dermed forbigående og vurdert til å være en konsekvens av GH-hemming.

Karsinogenitet/kronisk toksisitet

Hos rotter som fikk oktreotidacetat i daglige doser opptil 1,25 mg/kg kroppsvekt, ble fibrosarkomer observert, hovedsakelig hos et antall hanner, på det subkutane injeksjonsstedet etter 52, 104 og 113/116 uker. Lokale tumorer oppsto også hos kontrollrottene. Utvikling av disse tumorene skyldtes imidlertid ustrukturert fibroplasi forårsaket av vedvarende irritanteffekter på injeksjonsstedet, forsterket av den sure melkesyre/mannitol-bæreren. Denne uspesifikke vevsreaksjonen så ut til å være særegen for rotter. Neoplastiske lesjoner ble ikke observert verken hos mus som fikk daglige subkutane injeksjoner av oktreotid i doser opptil 2 mg/kg i 98 uker, eller hos hunder som ble behandlet med daglige subkutane doser av legemidlet i 52 uker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Melkesyre
Mannitol (E421)
Natriumhydrogenkarbonat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. Oktreotidacetat er ikke stabilt i Total Parenteral Nutrition (TPN)-oppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år

Dette legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning.
Fortynnede løsninger må brukes umiddelbart etter klargjøring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Ampullene kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil to uker.

For oppbevaringsbetingelser etter åpning og etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløs type I-glassampulle med brekkpunkt med to fargekoderinger som inneholder klar fargeløs oppløsning.

Sandostatin 50 mikrog/ml: en blå og en gul

Sandostatin 100 mikrog/ml: en blå og en grønn

Pakninger inneholdende 3, 5, 6, 10, 20 og 50 ampuller pakket i et pappbrett som er plassert i en ytterkartong. Multipakninger som inneholder 10 pakninger med 3 ampuller.

Ikke alle styrker og pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for bruk og håndtering

Ampuller er bare beregnet for engangsbruk, de skal åpnes rett før administrering og alt ubrukt legemiddel skal destrueres.

Subkutan administrering

Pasienter som injiserer seg selv ved s.c. injeksjon må få nøyaktige instruksjoner fra legen eller sykepleieren. For å redusere risikoen for smerter på injeksjonsstedet anbefales det at oppløsningen har romtemperatur før injeksjon. Unngå flere injeksjoner på samme område i løpet av kort tid.

Intravenøs infusjon

Parenterale legemidler skal kontrolleres visuelt for endret farge og partikler før administrering. For intravenøs infusjon må legemidlet fortynnes før administrering. Sandostatin (oktreotideacetat) er fysisk og kjemisk stabilt i 24 timer i steril fysiologisk saltvannsoppløsning eller steril oppløsning av 50 mg/ml (5 %) dekstrose (glukose) i vann. Fordi Sandostatin kan påvirke glukosehomeostasen anbefales det imidlertid at fysiologisk saltvannsoppløsning benyttes fremfor dekstrose. Den fortynnete oppløsningen er fysiologisk og kjemisk stabil i minst 24 timer under 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

Innholdet av en 500 mikrogram ampulle skal normalt oppløses i 60 ml fysiologisk saltvann, og oppløsningen skal infunderes ved hjelp av en infusjonpumpe. Dette bør gjentas så ofte som mulig inntil den forskrevne varigheten av behandling nås.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mikrog/ml: MTnr. 7555

100 mikrog/ml: MTnr. 7556

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.09.1990

Dato for siste fornyelse:

22.02.2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
<http://www.legemiddelverket.no>.