

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sandostatin LAR 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Sandostatin LAR 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Sandostatin LAR 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass inneholder 10 mg oktreotid (som oktreotidacetat)
Et hetteglass inneholder 20 mg oktreotid (som oktreotidacetat)
Et hetteglass inneholder 30 mg oktreotid (som oktreotidacetat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

Pulver: Hvitt til gulaktig hvitt pulver.

Væske: Klar, fargeløs til svakt gul- eller brunaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med akromegali når kirurgisk behandling ikke er hensiktsmessig eller effektivt, eller i interimperioden inntil strålebehandlingen gir full effekt (se pkt. 4.2).

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

Behandling av pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i mellomtarm ("midgut") eller av ukjent primær opprinnelse, hvor annen opprinnelse enn mellomtarmen er utelukket.

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

Det anbefales å starte behandlingen med 20 mg Sandostatin LAR hver 4. uke i 3 måneder. Pasienter som behandles med subkutan Sandostatin kan starte behandling med Sandostatin LAR dagen etter siste dose med subkutan Sandostatin. Påfølgende dosejusteringer bør baseres på serumkonsentrasjon av veksthormon (GH), insulinlignende vekstfaktor 1/somatomedin-C (IGF-1) og kliniske symptomer.

For pasienter hvor kliniske symptomer og biokjemiske parametre (GH; IGF-1) ikke er fullt kontrollert i løpet av denne 3 måneders perioden (GH-konsentrasjoner fremdeles over 2,5 mikrogram/l), kan dosen økes til 30 mg hver 4. uke. Dersom GH, IGF-1 og/eller symptomer ikke er fullt kontrollert ved en dose på 30 mg etter 3 måneder, kan dosen økes til 40 mg hver 4. uke.

Hos pasienter hvor GH-konsentrasjoner er konsekvent under 1 mikrogram/l, hvor IGF-1-konsentrasjoner i serum er normalisert, og der de fleste reversible tegn/symptomer på akromegali har forsvunnet etter 3 måneder med behandling med 20 mg, kan 10 mg Sandostatin LAR gis hver 4. uke. Det anbefales imidlertid, spesielt i denne pasientgruppen, å nøye overvåke tilfredsstillende kontroll av GH og IGF-1 serumkonsentrasjoner, samt kliniske tegn/symptomer på denne lave dosen med Sandostatin LAR.

Hos pasienter på stabil dose Sandostatin LAR bør GH og IGF-1 vurderes hver 6. måned.

Gastroenteropankreatiske endokrine tumorer

Behandling av pasienter med symptomer forbundet med funksjonelle gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer

Det anbefales å starte behandlingen med 20 mg Sandostatin LAR hver 4. uke. Pasienter som behandles med subkutan Sandostatin bør fortsette med den etablerte effektive dosen i 2 uker etter første injeksjon med Sandostatin LAR.

For pasienter hvor symptomer og biologiske markører er tilfredsstillende kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen reduseres til 10 mg Sandostatin LAR hver 4. uke.

For pasienter hvor symptomer bare er delvis kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen økes til 30 mg Sandostatin LAR hver 4. uke

Enkelte dager kan symptomer assosiert med gastroenteropankreatiske tumorer øke under behandling med Sandostatin LAR. Det anbefales da tilleggsbehandling med subkutan Sandostatin med den dosen som ble brukt før Sandostatin LAR-behandlingen. Dette forekommer hovedsaklig i løpet av de første 2 månedene av behandlingen før terapeutisk konsentrasjon av oktreotid er nådd.

Behandling av pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i mellomtarm ("midgut") eller med ukjent primær tumorlokalisasjon, hvor primær-tumorer med annen opprinnelse enn mellomtarmen er utelukket
Anbefalt dose Sandostatin LAR er 30 mg gitt hver 4. uke (se pkt. 5.1). Behandling med Sandostatin LAR for tumorkontroll bør fortsette så lenge det ikke er tumorprogresjon.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

Behandling med Sandostatin LAR bør starte med en dose på 20 mg hver 4. uke i 3 måneder før dosejustering vurderes. Dosen justeres deretter på basis av responsen på TSH og tyreoidhormon.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

I en studie med Sandostatin gitt som subkutan eller intravenøs injeksjon ble det vist at eliminasjonskapasiteten kan være redusert hos pasienter med levercirrhose, men ikke hos pasienter med fettlever. Ved noen tilfeller av nedsatt leverfunksjon kan derfor dosejustering være nødvendig.

Bruk hos eldre

I en studie med Sandostatin gitt subkutan var det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter ≥ 65 år. Ingen dosejustering er derfor nødvendig hos denne pasientgruppen med Sandostatin LAR.

Bruk hos barn

Erfaring med bruk av Sandostatin LAR hos barn er begrenset.

Administrasjonsmåte

Sandostatin LAR skal bare gis ved dyp intramuskulær injeksjon. Gjentatte intramuskulære injeksjoner skal settes vekselvis i venstre og høyre glutealmuskel (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

Siden veksthormonproduserende tumorer i hypofysen noen ganger kan forstørres og medføre alvorlige komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter), er det essensielt at pasientene blir fulgt opp nøye. Hvis symptomer på tumorvekst oppstår, bør alternativ behandling overveies.

Den terapeutiske fordelene 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).

Galleblære og relaterte hendelser

Gallesten er en veldig 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 LAR.

Ultralydundersøkelse av galleblære anbefales før behandling og ca. hver 6. måned under behandling med Sandostatin LAR.

Glukosemetabolisme

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

Hos pasienter med type I diabetes mellitus vil behandling med Sandostatin LAR sannsynligvis påvirke glukoseomsetningen, og behovet for insulin kan bli redusert. Hos ikke-diabetikere og hos type II diabetikere med delvis intakte insulinlagre kan administrasjon av subkutan Sandostatin føre til postprandiale økninger i blodsukkernivået. Det er derfor anbefalt å overvåke glukosetoleranse og antidiabetikabehandling.

Hos pasienter med insulinom kan oktreotid øke graden og varigheten av en hypoglykemisk effekt. Dette skyldes at oktreotid i større grad hemmer sekresjonen av GH og glukagon enn insulin samt at den insulinhemmende effekten er av kortere varighet. Disse pasientene krever derfor nøye oppfølging.

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 derfor at vitamin B12-nivået måles under behandlingen med Sandostatin LAR 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 vekttaap. Screening og egnet behandling for EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør vurderes for symptomatiske pasienter.

Natriuminnhold

Sandostatin LAR inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, 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 LAR (se pkt. 4.4).

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

Det er vist at oktreotid reduserer intestinal absorpsjon av ciklosporin og forsinker absorpsjonen av 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 LAR bør unngås minst 4 uker før administrering av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid, som er et radioaktivt legemiddel som bindes til somatostatinreseptorer. Pasienter kan, hvis nødvendig, behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger inntil 24 timer før administrering av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid.

Etter administrering av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid kan behandlingen med Sandostatin LAR gjenopptas innen 4 til 24 timer. Behandlingen bør avbrytes igjen 4 uker før neste administrering av lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid.

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 100-1200 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 LAR under graviditet fortrinnsvis unngås (se pkt. 4.4).

Amming

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

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 LAR 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 LAR.

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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) 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, galleslam, 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	
Førstyrrelser i immunsystemet	
Anafylaktiske reaksjoner, allergiske-/hypersensitivitetsreaksjoner.	
Hud- og underhudssykdommer	
Urticaria	
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 har blitt påvist at somatostatinanaloger hemmer galleblærens kontraktilitet og reduserer utskillelse av galle som kan føre til abnormaliteter i galleblæren eller slam. Dannelse av gallestein kan forekomme hos mellom 15-30 % av pasientene som behandles med subkutan Sandostatin. Insidensen hos den generelle befolkningen (i alderen 40 til 60 år) er ca. 5 til 20 %. %. Langtidseksponering for Sandostatin LAR hos pasienter med akromegali eller gastroenteropankreatiske tumorer tyder ikke på at behandling med Sandostatin LAR øker forekomsten av gallesteindannelse sammenlignet med subkutan behandling. 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 progredierende abdominal distensjon, kraftige epigastriske smerter, abdominal ømhet og stramming. Frekvensen av gastrointestinale bivirkninger vil vanligvis reduseres over tid ved vedvarende behandling.

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerter, rødhet, blødning, kløe, hevelse eller indurasjon var relativt vanlig rapportert hos pasienter som fikk Sandostatin LAR; disse hendelsene trengte imidlertid ikke noen klinisk intervensjon i de fleste tilfellene.

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 mulig 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 gallestensindusert 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 og under behandling med Sandostatin LAR. 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 LAR har blitt rapportert. Dosene med Sandostatin LAR varierte fra 100 mg til 163 mg/måned. Eneste bivirkning som ble rapportert var hetetokter.

Kreftpasienter behandlet med Sandostatin LAR-doser opp til 60 mg/måned og opptil 90 mg hver 2. uke har vært rapportert og generelt ble disse dosene tolerert godt. Følgende bivirkninger har imidlertid blitt rapportert: hyppig urinering, tretthet, depresjon, angst og tap av konsentrasjon.

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 gastroentero-pankreatiske (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 oktreotid, som somatostatin, 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 tyreoidestimulerende hormon (TSH).

Til forskjell fra somatostatin hemmer oktreotid GH-sekresjon betydelig mer enn det hemmer insulin, og administrering av oktreotid ledsages ikke av en "rebound" hypersekresjon av hormoner (dvs. GH hos pasienter med akromegali).

Hos pasienter med akromegali gir Sandostatin LAR, en galenisk formulering av oktreotid som er egnet til gjentatt administrasjon hver 4. uke, jevne og terapeutiske serumkonsentrasjoner av oktreotid. Dermed senkes GH konsekvent og serumkonsentrasjoner av IGF-1 normaliseres hos de fleste pasienter.

Sandostatin LAR reduserer merkbart kliniske symptomer på sykdommen hos de fleste pasienter, slik som hodepine, svetting, parestesier, fatigue, osteoartralgi og «carpal tunnel syndrome». Hos tidligere ubehandlede akromegalipasienter med GH-produserende hypofyseadenom førte behandling med Sandostatin LAR til en reduksjon i tumorvolum på >20 % hos en signifikant andel (50 %) pasienter.

Hos individuelle pasienter med GH-produserende hypofyseadenom ble det rapportert at Sandostatin LAR førte til skrumpning av tumoren (før kirurgi). Kirurgi bør imidlertid ikke forsinkes.

Hos pasienter med funksjonelle tumorer i det gastroenteropankreatiske systemet, fører behandling med Sandostatin LAR til kontinuerlig kontroll på symptomer som er relatert til den underliggende sykdommen. Effekten av oktreotid i ulike typer av gastroenteropankreatiske tumorer er som følger:

Karsinoide tumorer

Administrasjon av oktreotid 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-hydroksyindoleddisyre.

VIPomer

Det biokjemiske særpreget for disse tumorene er overproduksjon av vasoaktivt intestinalpeptid (VIP). I de fleste tilfellene fører administrasjon av oktreotid 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 medfører 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 tumorkrymping, spesielt ved hepatiske metastaser. Klinisk forbedring er vanligvis forbundet med en reduksjon i VIP-nivåer i plasma, som kan komme innenfor det normale referanseområdet.

Glukagonomer

Administrasjon av oktreotid fører i de fleste tilfeller til vesentlig forbedring av nekrolytisk vandrende utslett som særpreger tilstanden. Effekten av oktreotid på mild diabetes mellitus som ofte opptrer er ikke tydelig og fører generelt ikke til en reduksjon i insulinbehovet eller orale hypoglykemiske legemidler. Oktreotid forbedrer diaré og dermed vektoppgang hos pasienter som er rammet. Selv om administrasjon av oktreotid ofte fører til en umiddelbar reduksjon i glukagonnivåer i plasma opprettholdes generelt ikke reduksjonen over en lengre tidsperiode med administrasjon, til tross for fortsettende 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 LAR 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 oktreotid produserer et fall i sirkulerende immunreaktivt insulin. Hos pasienter med tumorer som kan opereres kan oktreotid 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.

Avanserte nevroendokrine tumorer i mellomtarm ("midgut") eller med ukjent primær tumorlokalisasjon, hvor primær-tumorer med annen opprinnelse enn mellomtarmen er utelukket

En fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (PROMID) viste at Sandostatin LAR hemmer tumorvekst hos pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i mellomtarm ("midgut").

85 pasienter ble randomisert til å få Sandostatin LAR 30 mg hver 4. uke (n=42) eller placebo (n= 43) i 18 måneder, eller inntil tumorprogresjon eller død.

De viktigste inklusjonskriteriene var: behandlingsnaive, histologisk bekreftede, lokalt ikke-operable eller metastaserende veldifferensierte, funksjonelt aktive eller inaktive nevroendokrine tumorer/karsinomer med primær tumorlokalisasjon i mellomtarmen eller hvor dette er ukjent, men mellomtarmen antas å være primær tumorlokalisasjon og primærtumor i pankreas, bryst eller andre steder er utelukket.

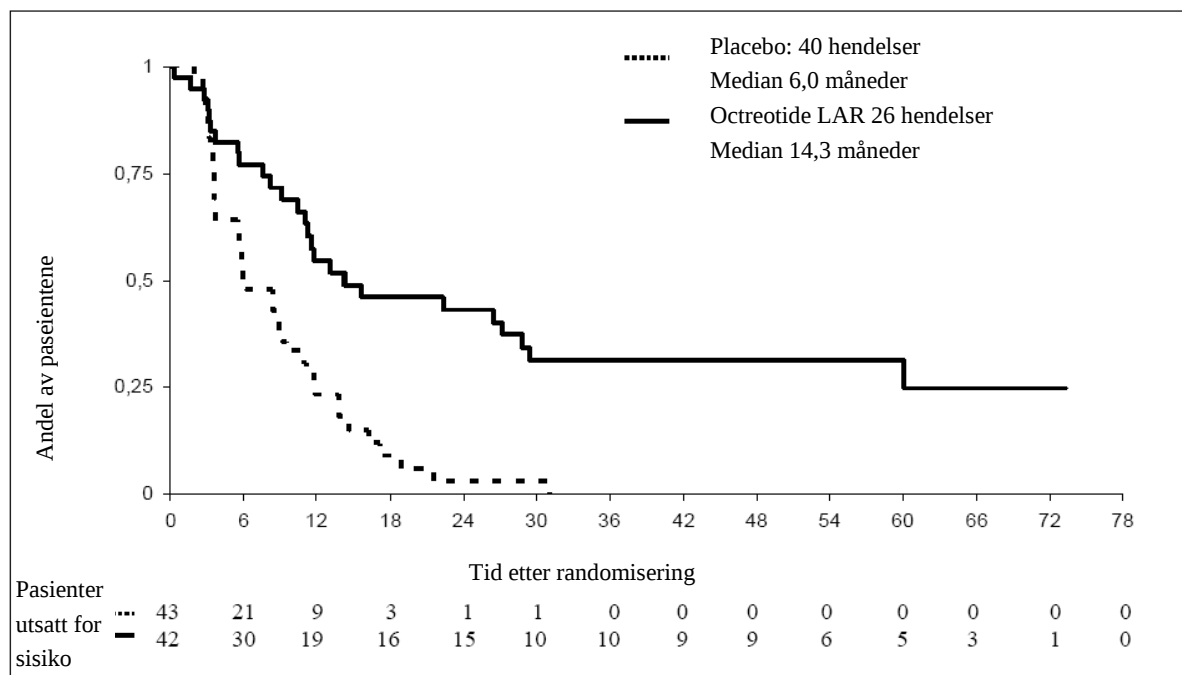
Det primære endepunktet var tid til tumorprogresjon eller tumorrelatert død (TTP).

I analysen av "intent-to-treat"(ITT)-populasjonen (ITT) (alle pasienter randomisert), ble det sett 26 og 41 progresjoner eller tumor-relaterte dødsfall i henholdsvis Sandostatin LAR og placebogruppene (HR = 0,32; 95 % KI, 0,19 til 0,55; p-verdi =.000015).

I analysen av den konservative ITT (cITT)-populasjonen hvor 3 pasienter ble sensurert ved randomisering ble henholdsvis 26 og 40 progresjoner eller tumorrelaterte dødsfall observert i Sandostatin LAR og placebogruppene (HR=0,34; 95 % KI, 0,20 til 0,59; p-verdi =,000072; Fig 1). Median tid til tumorprogresjon var 14,3 måneder (95 % KI, 11,0 to 28,8 måneder) i Sandostatin LAR-gruppen og 6,0 måneder (95 % KI, 3,7 til 9,4 måneder) i placebogruppen.

I analysen av per-protocol-populasjonen (PP) hvor ytterligere pasienter ble sensurert ved slutten av studiebehandling var tumorprogresjon eller tumorrelaterte dødsfall observert hos 19 og 38 mottagere som henholdsvis fikk Sandostatin LAR og placebo (HR = 0,24; 95 % KI, 0,13 til 0,45; p-verdi =.0000036).

Figur 1 Kaplan-Meier estimater av TTP som sammenligner Sandostatin LAR med placebo (konservativ ITT populasjon)



Logrank test stratifisert for funksjonell aktivitet: p= 0.000072, HR= 0.34 [95% KI: 0.20-0.59]

Tabell 3 TTP resultater for analysepopulasjoner

	TTP hendelser		Median TTP måneder [95% K.I.]		HR [95% K.I.] p-verdi*
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% KI, 0,19 til 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14.3 [95% KI, 11,0 to 28,8]	6.0 [95% KI, 3,7 til 9,4]	0,34 [95% KI, 0,20 til 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% KI, 0,13 til 0,45] P=0,0000036
NR=ikke rapportert; HR=hasard ratio; TTP=tid til tumorprogresjon; ITT="intention to treat"; cITT=konservativ ITT; PP=per protokoll *Logrank test stratifisert for funksjonell aktivitet					

Behandlingseffekt var lik hos pasienter med funksjonelt aktive (HR = 0,23; 95 % KI, 0,09 til 0,57) og inaktive tumorer (HR = 0,25; 95 % KI, 0,10 til 0,59).

Etter 6 måneders behandling ble stabil sykdom observert hos 67 % av pasientene i Sandostatin LAR-gruppen og 37 % av pasientene i placebogruppen.

Basert på den betydelige kliniske nytten av Sandostatin LAR som ble observert i denne interimanalysen som var planlagt på forhånd, ble rekrutteringen stoppet.

Sikkerheten til Sandostatin LAR i denne studien var i henhold til den etablerte sikkerhetsprofilen.

Behandling av TSH-produserende hypofyseadenom

En intramuskulær injeksjon hver 4. uke med Sandostatin LAR har vist å undertrykke forhøyede tyreoidhormoner, normalisere TSH og forbedre kliniske tegn og symptomer på hypertyreoidisme hos pasienter med TSH-produserende adenom. Behandlingseffekt av Sandostatin LAR når statistisk signifikans sammenlignet med baseline etter 28 dager og behandlingseffekt fortsetter i opptil 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en enkelt intramuskulær injeksjon av Sandostatin LAR når oktreotid serumkonsentrasjonen en forbigående topp innen 1 time, etterfulgt av en gradvis reduksjon til et lavt, ikke målbart, oktreotidnivå innen 24 timer. Etter denne initiale toppen på dag 1, vil oktreotid holde seg på et sub-terapeutisk nivå hos de fleste pasientene de neste 7 dagene. Deretter øker oktreotidkonsentrasjonen igjen, og når en platåkonsentrasjon omkring dag 14 som holder seg relativt konstant de neste 3 til 4 ukene. Toppnivået på dag 1 er lavere enn nivåene under platåfasen og ikke mer enn 0,5 % av total legemiddelfrigjøring skjer dag 1. Etter omkring dag 42 reduseres oktreotidkonsentrasjonen sakte samtidig med endelig nedbrytning av polymer matrixen som utgjør doseringsformen.

Hos pasienter med akromegali er mengde platåkonsentrasjoner etter en enkeltdose Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg og 30 mg henholdsvis 358 ng/l, 926 ng/l, and 1,710 ng/l. Steady-state serumkonsentrasjoner av oktreotid som nås etter 3 injeksjoner gitt hver 4. uke, er ca. 1,6 til 1,8 ganger høyere med mengder på henholdsvis 1,557 ng/l og 2,384 ng/l etter multiple injeksjoner med 20 mg og 30 mg Sandostatin LAR.

Hos pasienter med karsinoide tumorer var gjennomsnittlig (og median) steady-state-konsentrasjoner av oktreotid etter flere injeksjoner med 10 mg, 20 mg og 30 mg Sandostatin LAR gitt hver 4. uke også økt lineært med dose og var henholdsvis 1,231 (894) ng/l, 2,620 (2,270) ng/l og 3,928 (3,010) ng/l.

Ingen akkumulering av oktreotid utover hva som forventes fra overlappende frigjøringsprofiler oppstod over en varighet på opptil 28 måneders injeksjoner med Sandostatin LAR.

Den farmakokinetiske profilen av oktreotid etter injeksjon med Sandostatin LAR, reflekteres av hvordan oktreotid frigjøres fra polymer matrixen og nedbrytningen av denne. Med det samme oktreotid frigjøres til den systemiske sirkulasjonen distribueres den i henhold til dens kjente farmakokinetiske egenskaper, som beskrevet for subkutan administrasjon. Distribusjonsvolumet av oktreotid ved steady-state er 0,27 l/kg og total kroppsclearance er 160 ml/min. Plasmaproteinbinding er 65% og hovedsakelig er legemidlet ikke bundet til blodceller.

Farmakokinetiske data med begrenset blodprøvetaking fra pediatriske pasienter med hypotalamisk overvekt, alder 7-17 år, som fikk Sandostatin LAR 40 mg en gang per måned viste gjennomsnittlige oktreotid «trough» plasmakonsentrasjoner på 1,395 ng/l etter den første injeksjonen og 2,973 ng/l ved steady-state. Stor individuell variasjon ble observert.

Steady-state “trough”-konsentrasjoner av oktreotid korrelerte ikke med alder og BMI, men var moderat korrelert med kroppsvekt (52,3-133 kg) og var signifikant forskjellig mellom mannlige og kvinnelige pasienter, dvs. ca. 17 % høyere hos kvinnelige pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med akutt og gjentatt dosetoksikologi, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi hos dyr avdekket ingen spesielle sikkerhetsbekymringer 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 F1-rotteungene forble normal. De ovenfor nevnte observasjonene var dermed forbigående og vurdert til å være en konsekvens av GH-hemming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Pulver (hetteglass):
Poly (DL-laktid-koglykolid)
Mannitol (E421)

Oppløsningsvæske (ferdigfylt sprøyte):
Karmellosenatrium
Mannitol (E421)
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Legemidlet må ikke oppbevares etter rekonstituering (må brukes umiddelbart).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalforpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses. Sandostatin LAR kan oppbevares ved høyst 25 °C den dagen det skal injiseres.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjonssett med hetteglassadapter og sikkerhetskanyle:

Hver enkeltpakning inneholder et 6 ml hetteglass med gummipropp (bromobutylgummi) forseglet med en avrivningsflik av aluminium som inneholder pulver for suspensjon for injeksjon og en 3 ml fargeløs ferdigfylt sprøyte av glass, lukket med gummipropp i fronten og en stempelstopper (klorobutylgummi) med 2 ml oppløsningsvæske, pakket sammen med en hetteglassadapter og en sikkerhetskanyle i en forseglet blisterpakning.

Multipakninger som inneholder 3 enkeltpakninger: Hver enkeltpakning inneholder et 6 ml hetteglass med gummipropp (bromobutyl gummi) forseglet med en avrivningsflik av aluminium med pulver for suspensjon for injeksjon. En 3 ml fargeløs ferdigfylt sprøyte av glass, lukket med gummipropper i fronten og en stempelstopper (klorobutyl gummi) med 2 ml oppløsningsvæske, pakket sammen med en hetteglassadapter og en sikkerhetskanyle i forseglet blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

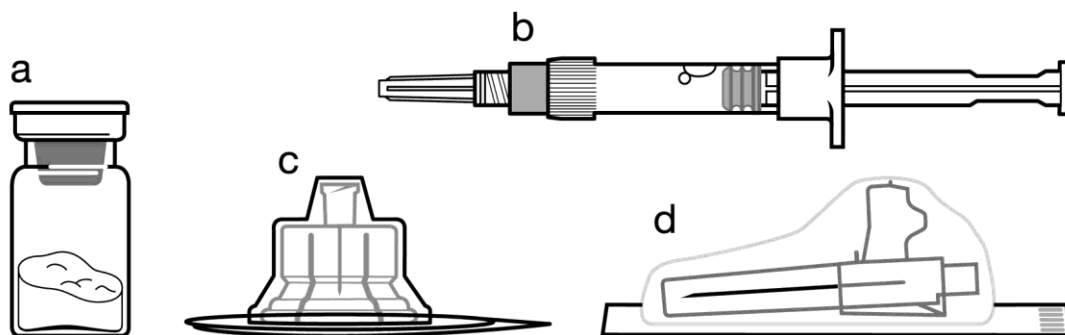
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Veiledning for tilberedning og intramuskulær injeksjon av Sandostatin LAR

KUN TIL DYP INTRAGLUTEAL INJEKSJON

Injeksjonssettet inneholder:



- a Et hetteglass med Sandostatin LAR pulver
- b En ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske til rekonstituering
- c En hetteglassadapter til bruk ved rekonstituering av legemidlet
- d En sikkerhetskanyle

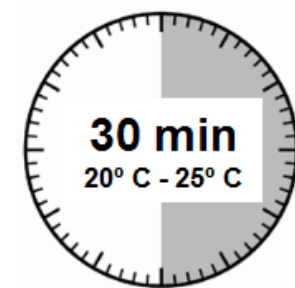
For å sikre en fullstendig rekonstituering av Sandostatin LAR før dyp intragluteal injeksjon må instruksjonene som angis nedenfor følges nøye.

Det er 3 kritiske punkter ved rekonstituering av Sandostatin LAR. **Dersom dette ikke følges, kan det føre til at legemidlet ikke avgis slik det skal.**

- **Injeksjonssettet må holde romtemperatur.** Ta injeksjonssettet ut av kjøleskapet og la det stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.
- Etter tilsetning av fortynningsoppløsning, **sørg for at pulveret er fullstendig fuktet** ved å la hetteglasset stå i 5 minutter.
- Etter fukting, **rist hetteglasset moderat** i vannrett posisjon i minst 30 sekunder **til en homogen suspensjon** er dannet. Sandostatin LAR suspensjon skal kun tilberedes **umiddelbart** før administrasjon.

Trinn 1

- Ta ut Sandostatin LAR injeksjonssettet fra kjøleskapet.
OBS: Det er viktig å starte rekonstitueringsprosessen først etter at injeksjonssettet har nådd romtemperatur. La settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.
Merk: Hvis injeksjonssettet ikke brukes, kan det settes tilbake i kjøleskapet.



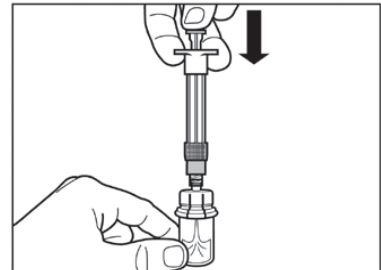
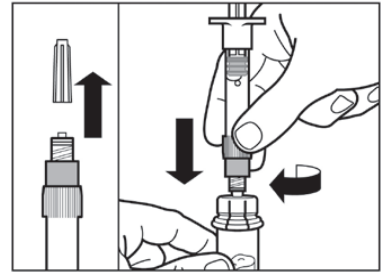
Trinn 2

- Fjern plastlokket fra hetteglasset og rengjør gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.
- Ta av filmdekselet på pakningen med hetteglassadapteren, men IKKE fjern hetteglassadapteren fra blisterpakningen.
- Mens du holder i blisterpakningen til hetteglassadapteren, plasser adapteren på toppen av hetteglasset og skyv den helt ned slik at den klikker på plass, bekreftet av et hørbart "klikk".
- Fjern emballasjen fra hetteglassadapteren ved å løfte den rett opp.



Trinn 3

- Fjern hetten fra sprøyten som er ferdigfylt med oppløsningsvæske og skru sprøyten på hetteglassadapteren.
- Trykk forsiktig stempelet helt ned for å overføre all oppløsningsvæsken over i hetteglasset.

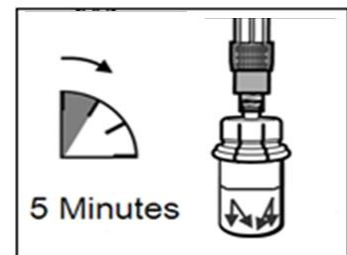


Trinn 4

OBS: Det er viktig å la hetteglasset stå i 5 minutter for å sikre at oppløsningsvæsken har fuktet pulveret fullstendig.

Merk: Det er normalt at stempelet beveger seg oppover siden det kan være et lite overtrykk i hetteglasset.

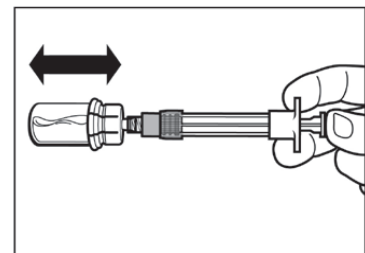
- På dette tidspunkt skal pasienten forberedes for injeksjonen.



Trinn 5

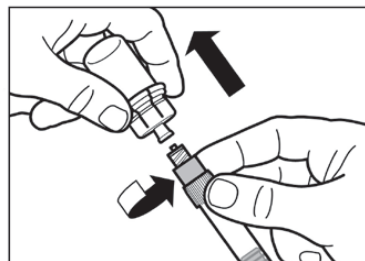
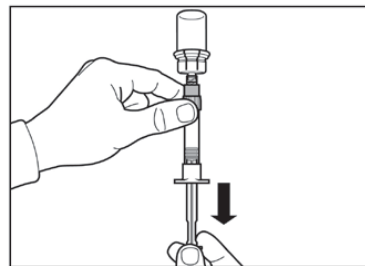
- Etter fuktingsperioden, press stempelet helt ned i bunnen av sprøyten igjen

OBS: Hold stempelet nede og rist hetteglasset moderat i vannrett posisjon i minst 30 sekunder slik at pulveret er fullstendig suspendert (homogen, melkeaktig suspensjon). **Gjenta moderat risting i enda 30 sekunder til hvis pulveret ikke er fullstendig suspendert.**



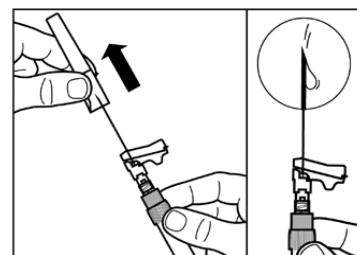
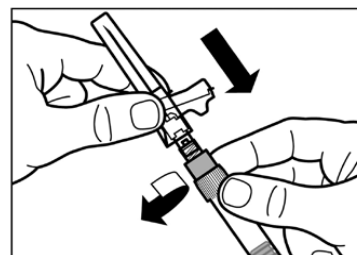
Trinn 6

- Klargjør injeksjonsstedet med en spritserviett.
- Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, trekk stempelet sakte tilbake og trekk hele innholdet fra hetteglasset inni sprøyten.
- Skru sprøyten av hetteglassadapteren.



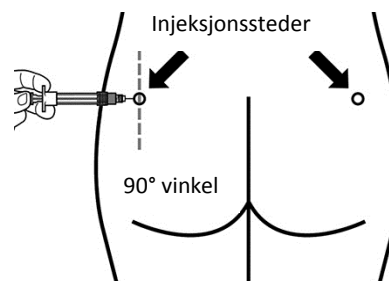
Trinn 7

- Skru sikkerhetskanylen på sprøyten.
- Rist sprøyten forsiktig på nytt for å sikre at suspensjonen er homogen og melkeaktig.
- Trekk beskyttelseshetten rett av kanylen.
- Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne synlige luftbobler og press dem ut av sprøyten. *Kontroller at injeksjonsstedet ikke har blitt kontaminert.*
- Gå **umiddelbart** videre til trinn 8 for administrering til pasienten. Eventuelle forsinkelser gir risiko for sedimentering.



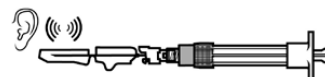
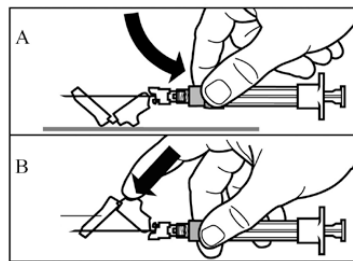
Trinn 8

- Sandostatin LAR må kun gis som dyp intragluteal injeksjon, **ALDRI** intravenøst.
- Stikk kanylen helt inn i den høyre eller venstre setemuskelen med nålen i en 90° graders vinkel fra huden.
- Trekk stempelet langsomt tilbake for å sjekke at ingen blodårer er truffet. (Dersom dette skjer, skal injeksjonsstedet endres.)
- Trykk stempelet inn med jevnt trykk til sprøyten er tom. Etter at injeksjonen er ferdig, trekk kanylen ut fra injeksjonsstedet og aktiver sikkerhetsbeskyttelsen (som vist under **trinn 9**).



Trinn 9

- Aktivert kanylens sikkerhetsbeskyttelse ved hjelp av en av de to metodene nevnt under:
 - enten ved å trykke den hengslede delen av sikkerhetsbeskyttelsen ned mot et hardt underlag (figur A).
 - eller ved å presse den hengslede delen fremover med pekefingeren din (figur B).
- Sikkerhetsmekanismen er korrekt aktivert når du hører et "klikk".
- Kast hetteglasset og sprøyten med kanylen umiddelbart (i en kanyleboks eller i en annen tett, lukket avfallsbeholder).



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: MTnr. 95-3602
20 mg: MTnr. 04-2502
30 mg: MTnr. 04-2503

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. februar 1999
Dato for siste fornyelse: 22. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023

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