

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandostatin, 0,1 mg/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine on oktreotiidsüsetaat.

Süstelahuse 1 ml sisaldab 0,1 mg oktreotiidi.

INN. *Octreotidum*

Teadavaolevat toimet omav aine:

Sandostatin süstelahus sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumit annuse kohta, st on praktiliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

Pankrease operatsioonijärgsete tüsistuste ennetamine.

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

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi:

- kui pärast kirurgilist ja/või kiiritusravi ei ole sekretsioon normaliseerunud;
- patsientidel, kellele kirurgiline ravi ei sobi;
- kiiritusravi patsientidel enne kiiritusravi toime avaldumist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Akromegaalia

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

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

Gastroenteropankreatilised endokriinkasvajad

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

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

Pankrease operatsioonijärgsed tüsistused

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

Mao-söögitoru veritsevad veenilaiendid

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

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

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

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

Kasutamine eakatel

Puuduvad andmed Sandostatin'i taluvuse vähenemise või annuse muutmise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel.

Kasutamine lastel

Kogemused Sandostatin'i kasutamisega lastel on piiratud.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

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

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Et KH-d produtseerivad hüpofüüsi kasvajakasvaja võivad mõnikord ravi ajal suurenedas, põhjustades tõsiseid tüsistusi (nt vaatevälja defektid), siis on oluline kõikide haigete hoolikas jälgimine. Kui ilmnevad tõendid kasvaja suurenemise kohta, on soovitatav kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Raviga saavutatud kasvuhormooni (KH) taseme vähenemise ja insuliinisarnase kasvufaktor- 1 (IGF-1) kontsentratsiooni normaliseerimise tulemusena võib akromegaaliaga naispatsientidel taastuda viljakus. Fertiilses eas naispatsiente tuleb vajadusel nõustada adekvaatse kontratseptsiooni osas oktreotiidravi ajal (vt lõik 4.6).

Pikaajalist oktreotiidravi saavatel patsientidel tuleb jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

Oktreotiidravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Teatatud on bradükardia sagedastest juhtudest. Vajalik võib olla ravimite, nagu beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu mõjutavad ravimid, annuste kohandamine (vt lõik 4.5).

Sapipõiega seotud kõrvaltoimed

Oktreotiid pärssib koletsüstokiniini sekretsiooni, mille tulemusel väheneb sapipõie kontraktiilsus ning suureneb sette ja kivi moodustumise risk. Sapikivi moodustumise esinemissagedus on Sandostatin-ravi ajal hinnanguliselt 15...30%. Esinemissagedus üldpopulatsioonis on 5...20%. Seetõttu soovitatakse sapipõie ultraheliuuringut enne Sandostatin-ravi ja 6...12-kuuliste vaheaegade ravi vältel. Enamasti on Sandostatin-ravi saavatel patsientidel tekkinud sapikivid asümptomaatilised; kliiniliste nähtudega kulgevat sapikivitõbe tuleb ravida kas kive sapphapetega lahustades või kirurgiliselt.

GEP endokriinkasvajad

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

Glükoosi metabolism

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

Kuna oktreotiidi suhteline potentsiaal pärssida KH ja glükagooni sekretsiooni on suurem kui mõju insuliinile ning kuna selle insuliini pärssiva toime kestus on lühem, võib oktreotiid insulinoomiga patsientidel suurendada hüperglükeemia raskust ja pikendada kestust. Neid patsiente tuleb Sandostatin-ravi alustamisel ja annuste igal muutmisel hoolikalt jälgida. Vere glükoosisisalduse kõikumisi on tõenäoliselt võimalik vähendada, manustades väiksemaid ravimiannuseid sagedamini.

I tüüpi suhkurtõvega patsientide ravis võib insuliinivajadus Sandostatin'i manustamisel väheneda. Mittediabeetikutel ja osaliselt kahjustamata insuliinireserviga II tüüpi suhkurtõvega patsientidel võib Sandostatin'i manustamine põhjustada einejärgse glükeemia suurenemist. Seetõttu on soovitatav jälgida vere glükoositaset ja antidiabeetilist ravi.

Söögitoru veenilaiendid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Toitumine

Oktreotiid võib halvendada toidurasvade imendumist mõnedel patsientidel.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Sandostatin vähendab tsüklosporiini ja aeglustab tsimetidiini imendumist soolest.

Oktreotiidi ja bromokriptiini kooskasutamisel suureneb bromokriptiini biosaadavus.

Mõnede avaldatud andmete kohaselt võivad somatostatiini analoogid vähendada ilmselt kasvuhormooni supressiooni tulemusena tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvate ravimite metaboolset kliirensit. Kuna oktreotiidi puhul ei saa seda välistada, tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvaid ning madala terapeutilise indeksiga ravimeid (nt kinidiin, terfenadiin) kasutada ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Oktreotiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud (vähem kui 300 raseda andmed) ning ligikaudu ühel kolmandikul juhtudest ei ole teada raseduse tulemus. Enamik teateid saadi oktreotiidi turuletulekujärgsel kasutamisel ja rohkem kui 50% ravimit kasutanud rasedatest olid akromegaaliaga patsiendid. Enamik naisi said oktreotiidi raseduse esimesel trimestril annustes 100...1200 mikrogrammi ööpäevas Sandostatin'i subkutaanselt või 10...40 mg kuus Sandostatin LAR'i. Kaasasündinud anomaaliatest teatati 4%-l juhtudest, kui oli teada raseduse tulemus. Nende juhtude puhul ei kahtlustata põhjuslikku seost oktreotiidiga.

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

Ettevaatusabinõuna on soovitatav Sandostatin'i kasutamist raseduse ajal vältida (vt lõik 4.4).

Imetamine

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

Fertiilsus

Ei ole teada, kas oktreotiid mõjutab inimese fertiilsust. Tiinuse ja laktatsiooni perioodil ravitud emasloomade isastel järeltulijatel leiti munandite hilist laskumist. Siiski, oktreotiid ei kahjustanud isaste ja emaste rottide fertiilsust annuses kuni 1 mg/kg kohta ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sandostatin'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsientidele tuleb soovitada autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal olla ettevaatlik, kui neil tekib Sandostatin-ravi ajal pearinglus, astenia/väsimus või peavalu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed oktreotiidravi ajal on seedetrakti häired, närvisüsteemi häired, maksa ja sapiteede häired ning ainevahetus- ja toitumishäired.

Kliinilistes uuringutes olid oktreotiidi manustamisel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus, peavalu, kolelitiaas, hüperglükeemia ja kõhukinnisus. Teised sageli esinevad kõrvaltoimed olid pearinglus, lokaliseerunud valu, sapisetted, kilpnäärme funktsioonihäired (nagu türeotropiini [TSH], üld-T4 ja vaba-T4 taseme langus), vedel iste, glükoositaluvuse häired, oksendamine, astenia ja hüperglükeemia.

Kõrvaltoimed tabeli kujul

Järgmised kõrvaltoimed, mis on esitatud tabelis 1 on kogutud oktreotiidi kliinilistest uuringutest:

Kõrvaltoimed (tabel 1) on järjestatud esinemissageduse järgi alustades kõige sagedasemast, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed

Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhukinnisus, kõhupuhitus.
Sage:	Düspepsia, oksendamine, täiskõhutunne, steatorröa, vedel väljaheide, hele väljaheide.
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu.
Sage:	Pearinglus.
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, kilpnäärme funktsioonihäired (nt türeotropiini [TSH], üld-T4 ja vaba-T4 taseme langus).
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage:	Kolelitiaas.
Sage:	Koletsüstiit, sapisete, hüperbilirubineemia.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Hüperglükeemia.
Sage:	Hüperglükeemia, glükoosi talumatus, anoreksia.
Aeg-ajalt:	Dehüdratsioon.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid.
Sage:	Astenia.
Uuringud	
Sage:	Transaminaaside aktiivsuse tõus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Sügelus, lööve, alopeetsia.
Respiratoorsed häired	
Sage:	Düspnoe.
Südame häired	
Sage:	Bradükardia.
Aeg-ajalt:	Tahhükardia.

Turuletulekujärgsed andmed

Tabelis 2 toodud spontaansed kõrvaltoimete teatised esitatakse vabatahtlikult ning alati ei ole võimalik usaldusväärselt määrata nende esinemissagedust või põhjuslikku seost ravimiga.

Tabel 2 Spontaansete teatistena teatatud kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired
Anafülaksia, allergia/ülitundlikkusreaktsioonid.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired
Äge pankreatiit, äge hepatiit ilma kolestaasita, kolestaasiga hepatiit, kolestaas, kollatõbi, kolestaasiga kollatõbi.
Südame häired
Arütmiaid.
Uuringud
Alkaalse fosfataasi taseme tõus, gamma-glutamüültransferaaside taseme tõus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Harvadel juhtudel võivad seedetrakti kõrvaltoimed sarnaneda ägedale soolesulgusele, millega kaasnevad progresseeruv kõhu paisumine, tugev ülakõhuvalu, kõhupiirkonna hellus ja spasme teke.

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

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Pankrease ensüümid

Väga harva on s.c. manustatud Sandostatin-ravi esimeste tundide või päevade jooksul tekkinud äge pankreatiit, mis ravimi katkestamisel on möödunud. Lisaks on teatatud sapikividest indutseeritud pankreatiidist patsientidel, kes on olnud pikaajalisel s.c. Sandostatin ravil.

Südame häired

Nii akromegaalia kui kartsinoidsündroomiga patsientidel on täheldatud EKG muutusi, nagu QT pikenemine, telje kalded, varane repolarisatsioon, madal voltaaž, R/S transitsioon, varane R saki progressioon ja mittespetsiifilised ST-T laine muutused. Nende muutuste seos oktreotiidatsetaadiga ei ole selge, kuna

paljudel antud patsientidest esinesid ka südamehaigused (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Teatatud on piiratud hulgal Sandostatin'i juhusliku üleannustamise juhtudest täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel olid annused vahemikus 2600...6000 mikrogrammi ööpäevas, manustatuna pideva infusioonina (100...250 mikrogrammi tunnis) või subkutaanselt (1500 mikrogrammi kolm korda ööpäevas). Teatatud kõrvaltoimed olid arütmia, hüpotensioon, südameseiskus, ajuhüpoksia, pankreatiit, rasvmaks, kõhulahtisus, nõrkus, letargia, kehakaalu langus, hepatomegalia ja laktatsidoos.

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

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

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB02

Oktreotiid on loodusliku somatostatiini sünteetiline oktapeptiidderivaat, millel on somatostatiiniga sarnane farmakoloogiline toime, kuid oluliselt pikem toimekestus. Oktreotiid pidurdab patoloogiliselt suurenenud kasvuhormooni (KH) ning GEP endokriinsüsteemis produtseeritud peptiidide ja serotoniini sekretsiooni.

Loomadel pidurdab oktreotiid KH, glükagooni ja insuliini sekretsiooni tugevamini kui somatostatiin, omades suuremat selektiivsust KH ja glükagooni suhtes.

Tervetel inimestel on näidatud, et Sandostatin pärsib:

- arginiini poolt stimuleeritud KH vabanemist, füüsilisest pingutusest ja insuliinist indutseeritud hüperglükeemiat,
- söögijärgset insuliini, glükagooni, gastriini ja teiste GEP endokriinse süsteemi peptiidide vabanemist ning arginiinist stimuleeritud insuliini ja glükagooni vabanemist,
- türeotropiini vabastavast hormoonist tingitud kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiin) vabanemist.

Erinevalt somatostatiinist inhibeerib oktreotiid eelistatult KH'd, mitte insuliini ja selle manustamisele ei järgne tagasisidemehhanismina hormoonide hüpersekretsiooni (s.o KH akromegaaliaga patsientidel).

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

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

Sandostatin'i toimed erinevat tüüpi kasvajatele on järgmised

Kartsinoidkasvajad

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

Vipoomid

Neid kasvajaid iseloomustab biokeemiliselt vasoaktiivse intestinaalse peptiidi (VIP) ületootmine. Enamikel juhtudel leevendab Sandostatin'i manustamine haigusele tüüpilist rasket kõhulahtisust, selle tulemusel paraneb patsiendi elukvaliteet. Kaasneb elektrolüütide tasakaaluhäirete, nt hüpokaleemia, paranemine, mille tulemusel on võimalik enteraalse ja parenteraalse vedelike ja elektrolüütide manustamine lõpetada. Kompuutertomograafilised uuringud on mõnedel patsientidel näidanud kasvaja arengu aeglustumist või peetumist või ka isegi kasvaja kahanemist, eriti maksametastaaside korral. Kliinilisele paranemisele kaasneb tavaliselt VIP-sisalduse langus plasmas, mis võib täielikult normaliseeruda.

Glükagonoomid

Sandostatin'i manustamisel väheneb enamikul juhtudel oluliselt sellele haigusele iseloomulik nekrootiline migreeruv lööve. Sandostatin'i toime sageli esinevale kergele diabeedile ei ole oluline ning üldiselt ei vähene insuliini või peroraalsete hüpopglükeemiliste ravimite kasutamise vajadus. Sandostatin vähendab kõhulahtisust ning seetõttu soodustab nendel patsientidel kehakaalu tõusu. Kuigi Sandostatin'i manustamise tagajärjel väheneb koheselt plasma glükagooni tase, ei püsi see toime pika kasutusaja jooksul, hoolimata jätkuvast sümptomite paranemisest.

Gastrinoomid/Zollingeri-Ellisoni sündroom

Maohappe sekretsiooni saab üldjuhul reguleerida prootonpumba inhibiitorite või H₂-retseptori antagonistidega. Sellest hoolimata ei pruugi prootonpumba inhibiitorid või H₂-retseptori antagonistid leevendada piisavalt kõhulahtisust, mis on peamine sümptom. Sandostatin võib aidata täiendavalt vähendada maohappe hüpersekretsiooni ning parandada sümptomeid, sealhulgas kõhulahtisust, vähendades mõnedel patsientidel tõusnud gastriinitaset.

Insulinoomid

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

Pankrease operatsioonijärgsed tüsistused

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

Mao-söögitoru veritsevad veenilaiendid

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

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Loomade reproduktsiooniuuringutes ei leitud tõendeid teratogeensuse kohta ega toime kohta embrüole/lootele või reproduktsioonile oktreotiidi parenteraalsetes annustes kuni 1 mg/kg/ööpäevas. Rottide järglastel täheldati mõningast kasvu aeglustumist, mis oli mööduv ning tingitud KH inhibeerimisest ravimi tugeva farmakoloogilise toime tõttu (vt lõik 4.6).

Noortel rottidel pole spetsiifilisi uuringuid tehtud. Pre- ja postnataalsetes arengu-uuringutes täheldati kasvu ja küpsemise aeglustumist nende emasloomade F1 järglastel, kellele manustati oktreotiidi kogu tiinuse ja laktatsiooni perioodil. Isastel F1 järeltulijatel leiti munandite hilist laskumist, kuid mõjutatud F1 isaste poegade fertiilsus jäi normaalseks. Seega üldnimetatud toimed olid mööduvad ning peeti KH inhibeerimise tagajärjeks.

Kartsinogeensus/korduvtoksilisus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Piimhape,
Mannitool,
Naatriumvesinikkarbonaat,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Oktreotiidatsetaat ei ole stabiilne parenteraalsetes toitelahustes.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Säilitatuna toatemperatuuril (temperatuuril kuni 30°C) kuni 2 nädalat.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist/lahjendamist/esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus (0,1 mg/ml) 1 ml ampullis.

Karbis on 5 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sandostatini võib manustada kas nahaaluse süstena või veenisisesse infusioonina.

Naha alla süstimine

Parimad kohad naha alla süstimiseks on õlavars, reied ja kõht. Paikse ärrituse vältimiseks valige igaks süsteks uus koht. Haige, kes manustab ise ravimit naha alla, peab saama arstilt või meditsiiniõelt täpsed juhised.

Valu vähendamiseks süstekohal soovitatakse külmkapis hoitud ampull/viaal soojendada toatemperatuurini. Seda võib soojendada pihus hoides, kuid mitte kuumutades.

Veenisisesed infusioonid

Sandostatiin (oktreotiidatsetaat) on füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 24 tundi steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% glükoosilahuses. Eelistada tuleks siiski füsioloogilist soolalahust, sest Sandostatin võib mõjutada glükoosi homeostaasi. Lahjendatud lahus on füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 24 tundi säilitamisel temperatuuril alla 25°C. Arvestades võimalikku mikrobioloogilist saastumist tuleks valmis lahus kasutada võimalikult kiiresti. Kui mingil põhjusel ei saa lahust kohe kasutada, tuleb seda säilitada temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) infusiooni läbiviiva tervishoiutöötaja vastutusel.

Enne manustamist peab infusioonilahus olema soojenenud toatemperatuurini. Ajavahemik alates lahustamisest, lahjendamisest ning säilitamisest külmkapis kuni manustamise lõpuni ei tohi ületada 24 tundi. Kui Sandostatin'i manustatakse veenisisesse infusioonina, lahustatakse viis 0,1 mg ampulli 60 milliliitris füsioloogilises lahuses ning manustatakse infusioonipumbaga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FIN-02130 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

217498

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

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

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.