

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandostatin LAR, 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Sandostatin LAR, 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Sandostatin LAR, 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine on oktreotiid (oktreotiidatsetaadina) vastavalt 10, 20 või 30 mg.

INN. *Octreotidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Sandostatin LAR lahusti sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni kergelt kollakas pulber.

Süstesuspensiooni lahusti: selge, värvitu kuni kergelt kollakas või pruun lahus.

Sandostatin LAR on prolungeeritud toimega oktreotiidi mikrograanulid süstesuspensiooni valmistamiseks. Mikrograanulid tuleb suspenderida lahustiga vahetult enne i.m. manustamist.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akromegaaliaga patsientide ravi, kellele kirurgiline ravi ei sobi või on ebaefektiivne või enne kiiritusravi täieliku toime avaldumist (vt lõik 4.2).

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

Kesksoollest pärinevate kauglearenenud neuroendokriinsete kasvajate ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksoolväline päritolu.

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 on soovitatav alustada 20 mg Sandostatin LAR'i manustamisega iga 4 nädala järel 3 kuu jooksul. Patsiendid, kes saavad Sandostatin'i subkutaanselt, võivad alustada Sandostatin LAR'iga järgmine päev pärast viimast subkutaanse Sandostatin'i annust. Edaspidine annuse kohandamine peab lähtuma kasvuhormooni (KH) ja insuliinisarnase kasvufaktor-1/somatomeidiin-C (IGF-1) sisaldusest plasmas ja kliinilistest sümptomitest.

Patsientidel, kellel 3 kuu jooksul ei ole saavutatud kliiniliste sümptomite ja biokeemiliste näitajate (KH, IGF-1) täielikku kontrolli (KH kontsentratsioon endiselt üle 2,5 mikrogrammi/l), võib annust suurendada 30 mg-ni iga 4 nädala järel. Patsientidel, kellel pärast 3-kuulist ravi ei saavutata KH ning IGF-1 sisalduse ja/või sümptomite adekvaatset kontrolli 30 mg-se annusega, võib annust suurendada 40 mg-ni iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel 3-kuulise ravi tulemusena Sandostatin LAR annusega 20 mg on KH'i sisaldus pidevalt alla 1 mikrogrammi/l, IGF-1 sisaldus seerumis on normaliseerunud ning kellel enam akromegaalia pöörduvaid sümptomeid on taandunud, võib ravi jätkata Sandostatin LAR annusega 10 mg iga 4 nädala järel. Siiski tuleb sellel väikest annust saavate patsientide rühmal hoolikalt jälgida KH ja IGF-1 kontsentratsiooni seerumis ning kliinilisi nähtusi/sümptomeid.

Patsientidel, kes saavad Sandostatin LAR'i stabiilses annuses, tuleb KH ja IGF-1 määrata iga 6 kuu järel.

Gastroenteropankreatilised endokriinkasvajad

Funktsioneerivate gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajate sümptomaatiline ravi

Ravi on soovitatav alustada 20 mg Sandostatin LAR'i manustamisega iga 4 nädala järel. Ravi s.c. süstitava Sandostatin'iga tuleb jätkata toimivas annuses veel kahe nädala jooksul pärast esimest Sandostatin LAR'i süsti.

Patsientidel, kellel 3-kuulise Sandostatin LAR-ravi tulemusena on sümptomid ja bioloogilised markerid hästi kontrolli all, võib Sandostatin LAR'i annust vähendada 10 mg-le manustatuna iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel 3-kuulise ravi tulemusena on sümptomid vaid osaliselt kontrolli all, võib Sandostatin LAR'i annust suurendada 30 mg-ni iga 4 nädala järel.

Päevaldel, mil Sandostatin LAR-ravi ajal gastroenteropankreatilise kasvaja sümptomid ägenevad, võib lisaks manustada Sandostatin'i s.c. süstena annuses, mida kasutati enne Sandostatin LAR-ravi alustamist. See vajadus võib tekkida peamiselt ravi 2 esimese kuu jooksul, kui oktreotiidi terapeutiline kontsentratsioon ei ole veel saavutatud.

Kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajate ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksöeläoline päritolu.

Sandostatin LAR'i soovitatav annus on 30 mg, manustatuna iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1). Kasvajad kontrollivad ravi Sandostatin LAR'iga tuleb jätkata kasvaja progresseerumise puudumisel.

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

Sandostatin LAR-ravi tuleb alustada annusega 20 mg manustatuna iga 4 nädala järel 3 kuu jooksul enne annuse kohandamise kaalumist. Seejärel kohandatakse annust vastavalt toimele TSH-le ja kilpnäärmehormoonidele.

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientide

Neerufunktsiooni halvenemine ei mõjutanud s.c. Sandostatin'ina manustatud oktreotiidi üldist ekspositsiooni (AUC). Seetõttu ei ole vajalik Sandostatin LAR'i annuse kohandamine.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Uuringus on näidatud, et Sandostatin'i s.c. ja i.v. süstimisel võib väheneda eliminatsioonivõime maksatsirroosi põdevatel patsientidel, kuid mitte rasvmaksaga patsientidel. Teatud juhtudel võivad maksakahjustusega patsiendid vajada annuse kohandamist.

Kasutamine eakatel

S.c. süstitava Sandostatin'iga läbi viidud uuringu tulemused näitasid, et ≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik. Seetõttu ei ole selles patsiendirühmas Sandostatin LAR'i annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine lastel

Kogemused Sandostatin LAR'i kasutamisega lastel on piiratud.

Manustamisviis

Sandostatin LAR'i võib süstida ainult sügavale lihasesse. Ravimi korduval manustamisel tuleb süstida kordamööda vasakusse ja paremasse tuharalihasesse (vt lõik 6.6).

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 hüpopüüsi kasvaja võivad mõnikord ravi ajal suurened, põhjustades tõsisid 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 kasvufaktori-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 kilpnäärme funktsiooni.

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 s.c. manustatud Sandostatin-ravi ajal hinnanguliselt 15...30%. Esinemissagedus üldpopulatsioonis (vanuses 40 kuni 60 aastat) on 5...20%. Võrreldes s.c. manustamisega ei ole täheldatud pika-ajalisel Sandostatin LAR'i manustamisel sapikivide esinemissageduse tõusu akromegaaliaga või gastroenteropankreatiliste kasvajatega patsientidel. Siiski on soovitatav enne Sandostatin LAR-ravi ja ligikaudu iga 6 kuu järel teha sapipõie ultraheliuuring. Enamasti on tekkinud sapikivid asümptomaatilised, kliiniliste nähtudega kulgevad sapikivitõbe tuleb ravida kas kive sapphapetega lahustades või kirurgiliselt.

Glükoosi metabolism

Pärssiva toime tõttu kasvuhormoonile, glükagoonile ja insuliinile võib Sandostatin LAR mõjutada glükoosi regulatsiooni. Häiruda võib einejärgne glükoositaluvus. Patsientidel, keda on ravitud s.c. Sandostatin'iga, on teatatud oktreotiidi pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkinud püsivast hüperglükeemiast. Teatud on ka hüpopglükeemiast.

Kaasuva I tüüpi diabeediga patsientidel võib Sandostatin LAR tõenäoliselt mõjutada glükoosi regulatsiooni ja vähendada insuliinivajadust. Mittediabeetikutel ja osaliselt kahjustamata insuliinireserviga II tüüpi suhkurtõvega patsientidel võib Sandostatin'i s.c. manustamine põhjustada einejärgse glükeemia suurenemist. Seetõttu on soovitatav jälgida vere glükoositaset ja antidiabeetilist ravi.

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 hüpopglükeemia raskust ja pikendada kestust. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Toitumine

Oktreotiid võib mõnedel patsientidel halvendada toidurasvade imendumist.

Mõnedel oktreotiidravi saavatel patsientidel on täheldatud B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemist ja Schillingi testi kõrvalekaldeid normist. Sandostatin LAR-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 LAR'iga võib olla vajalik ravimpreparaatide, nt beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu mõjutavate ravimite annuste kohandamine (vt lõik 4.4).

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

Oktreotiid 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 otseselt ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on soovitatav Sandostatin LAR'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. Sandostatini LAR-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

Sandostatini LAR'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsientidele tuleb soovitada autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal olla ettevaatlik, kui neil tekib Sandostatini LAR-ravi ajal pearinglus, asteenia/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, asteenia 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 funktsiooni häired (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:	Asteenia.

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-glutamültransferaaside 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 spasmiidide teke.

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

Süstekoha reaktsioonid

Sandostatin LAR'i patsientidel teatati sageli süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas valu, põletav tunne, punetus, hematoom, hemorraagia, sügelus või paistetused, siiski ei vajanud need juhud enamasti kliinilist sekkumist.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Ehkki rasva eritumine roojaga võib suurenedada, 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 pikenedamine, telje kalded, varane repolarisatsioon, madal voltaaž, R/S transitsioon, varane R saki progressioon ja mittespetsiifilised ST-T laine muutused. Nende muutuste seos oktreotiidsetaadiga ei ole selge, kuna paljudel antud patsientidest esinesid ka südamehaigused (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Teatatud on piiratud hulgal Sandostatin LAR'i juhusliku üleannustamise juhtudest. Sandostatin LAR'i annused olid vahemikus 100...163 mg kuus. Ainsa kõrvaltoimena teatati kuumahoogudest.

Kirjeldatud on juhtusid, kus vähihaiged said Sandostatin LAR'i annustes kuni 60 mg kuus ja kuni 90 mg 2 nädalaga. Need annused olid üldiselt hästi talutavad; kuid teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest: sagenenud urineerimine, väsimus, depressioon, ärevus ja keskendumisraskused.

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 sarnaselt somatostatiiniga pärsib oktreotiid:

- arginiini poolt stimuleeritud KH vabanemist, füüsilisest pingutusest ja insuliinist indutseeritud hüpopglükeemiat,
- 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).

Akromegaalia patsientidel saavutatakse Sandostatin LAR'iga, mis on sobiv oktreotiidi galeeniline vorm korduvaks manustamiseks iga 4 nädala järel, püsiv ja terapeutiline oktreotiidi kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel langeb enamikul patsientidest KH tase ja normaliseerub IGF-1 kontsentratsioon seerumis. Sandostatin LAR'i kasutamisel vähenevad enamikul patsientidest oluliselt haiguse kliinilised sümptomid, nagu peavalu, higistamine, paresteesia, väsimus, osteoartralgia ja karpaalkanalisündroom. KH'd sekreteeriva hüpofüüsi adenoomiga akromegaalia patsientidel, keda varem polnud ravitud, vähendas Sandostatin LAR kasvaja mahtu >20% olulisel osal patsientidest (50%).

On teatatud, et üksikutel KH'i produtseeriva hüpofüüsi adenoomiga haigetel võib Sandostatin LAR vähendada kasvaja massi (enne operatsiooni). Siiski ei tohi operatsiooniga viivitada.

Gastroenteropankreatilise endokriinse süsteemi funktsioneerivate kasvajatega patsientidel võimaldab Sandostatin LAR kontrollida haigusest tingitud sümptomeid. Oktreotiidi toime erinevat tüüpi gastroenteropankreatilise endokriinse süsteemi funktsioneerivatele kasvajatele on järgmine:

Kartsinoidkasvajad

Oktreotiidi 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 oktreotiidi manustamine haigusele tüüpilist rasket kõhulahtisust, mille tulemusel paraneb patsiendi elukvaliteet. Kaasneb elektrolüütide tasakaaluhäirete, nt hüpokaleemia, paranemine, selle 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

Oktreotiidi manustamisel väheneb enamikul juhtudel oluliselt sellele haigusele iseloomulik nekrootiline migreeruv lööve. Oktreotiidi toime sageli esinevale kergele diabeedile ei ole oluline ning üldiselt ei vähene insuliini või peroraalsete hüpo-glükemiliste ravimite kasutamise vajadus. Oktreotiid vähendab kõhulahtisust ning seetõttu soodustab nendel patsientidel kehakaalu tõusu. Kuigi oktreotiidi 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 LAR võib aidata täiendavalt vähendada maohappe hüpersekretsiooni ning parandada sümptomeid, sealhulgas kõhulahtisust, vähendades mõnedel patsientidel tõusnud gastriinitaset.

Insulinoomid

Oktreotiidi manustamine vähendab tsirkuleeriva immunoreaktiivse insuliini taset. Opereeritavate kasvaja korral võib oktreotiidi abil preoperatiivselt saavutada normoglükemia. Mitteopereeritavate hea- või pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võib paraneda vere glükoosisisaldus ka tsirkuleeriva insuliini kestva vähenemiseta.

Kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvaja ravi või teadmata päritoluga, kui on välistatud kesksooleväline päritolu

III faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (PROMID) näitas, et Sandostatin LAR pärsib tuumori kasvu kesksoolest pärinevate kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel.

85 patsienti randomiseeriti saama Sandostatin LAR'i annuses 30 mg iga 4 nädala järel (n=42) või platseebot (n=43) 18 kuu jooksul või kuni kasvaja progresseerumise või surmani.

Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid järgmised: eelneva ravi puudumine; histoloogiliselt kinnitatud; lokaalselt levinud mitteopereeritav või metastaatiline kõrgelt diferentseerunud; funktsionaalselt aktiivne või inaktiivne neuroendokriinne kasvaja/kartsinoom; esmane kasvaja lokaliseerimine kesksoolest pärinev või arvatavasti kesksoolest pärinev, kui esmane lokaliseerimine pankreases, rindkeres või mujal oli välistatud.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surmani (*tumour-related death*, TTP).

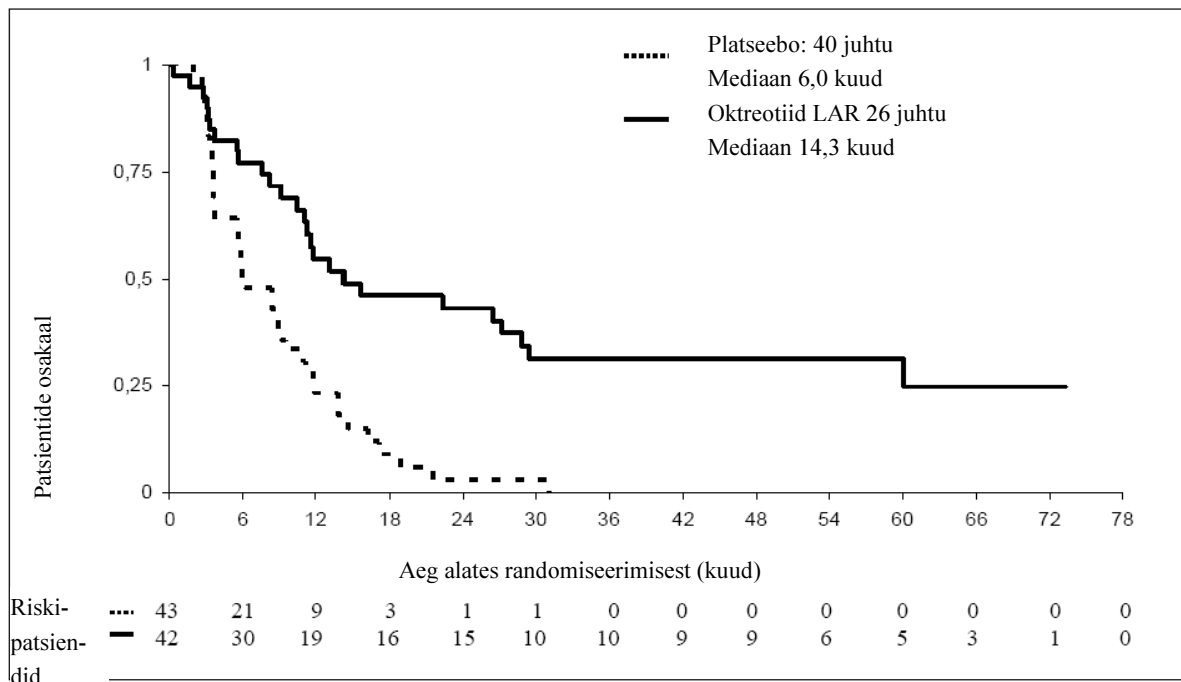
Ravikavatsuse alusel teostatud (*intent-to-treat*, ITT) analüüsi populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid) täheldati Sandostatin LAR'i ja platseeborühmades vastavalt 26 ja 41 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,32; 95% CI, 0,19...0,55; p-väärtus=0,00015).

Konservatiivse ITT (cITT) analüüsi populatsioonis, kus 3 patsienti tsenseeriti randomiseerimise ajal, täheldati Sandostatin LAR'i ja platseeborühmades vastavalt 26 ja 40 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,34; 95% CI, 0,20...0,59; p-väärtus=0,00072; joonis 1). Keskmine aeg

kasvaja progresseerumiseni oli 14,3 kuud (95% CI, 11,0...28,8 kuud) Sandostatini LAR'i rühmas ja 6,0 kuud (95% CI, 3,7...9,4 kuud) platseeborühmas.

Protokollijärgse (*per-protocol*, PP) analüüsi populatsioonis, kus veel patsiente tsenseeriti uuritava ravi lõpus, täheldati Sandostatini LAR'i ja platseeborühmades vastavalt 19 ja 38 kasvaja progresseerumise või kasvajaga seotud surma juhtu (HR=0,24; 95% CI, 0,13...0,45; p-väärtus=0,000036).

Joonis 1 Kasvaja progresseerumiseni kuluva aja (TTP) Kaplan-Meieri hinnangud Sandostatini LAR võrreldes platseeboga (konservatiivne ITT populatsioon)



Funktsionaalse aktiivsuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest: p=0,000072, HR= 0,34 [95% CI: 0,20...0,59]

Tabel 3 TTP tulemused analüüsi populatsioonide järgi

	TTP juhud		Keskmine TTP kuud [95% CI]		HR [95% CI] p-väärtus *
	Sandostatini LAR	Platseebo	Sandostatini LAR	Platseebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19...0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, 11,0...28,8]	6,0 [95% CI, 3,7...9,4]	0,34 [95% CI, 0,20...0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, 0,13...0,45] P=0,000036

NR=pole teatatud; HR=riskisuhe; TTP= aeg kasvaja progresseerumiseni; ITT= ravikavatsuse alusel (*intention to treat*); cITT= konservatiivne ITT; PP= protokollijärgne (*per protocol*)
* Funktsionaalse aktiivsuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest

Ravitoime oli sarnane funktsionaalselt aktiivsete (HR=0,23; 95% CI, 0,09...0,57) ja inaktiivsete kasvajatega (HR=0,25; 95% CI, 0,10...0,59) patsientidel.

Pärast kuus kuud kestnud ravi täheldati stabiilset haigust 66%-l patsientidest Sandostatin LAR'i rühmas ja 37%-l patsientidest platseeborühmas.

Selles eelplaneeritud vaheanalüüsis täheldatud Sandostatin LAR'i olulise kliinilise efektiivsuse põhjal värbamine lõpetati.

Selles uuringus täheldatud Sandostatin LAR'i ohutus oli kooskõlas ravimi tõestatud ohutusprofiiliga.

TSH-d sekreteerivate hüpofüüsi adenoomide ravi

On näidatud, et Sandostatin LAR ühe i.m. süstena iga 4 nädala järel langetab kõrgeenenud kilpnäärmehormoonide taset, langetab TSH taset ning parandab hüpertüreoidismi kliinilisi nähte ja sümptomeid TSH-d sekreteeriva hüpofüüsi adenoomidega patsientidel. Sandostatin LAR'iga saavutati oluline ravitoime võrreldes algväärtusega pärast 28 päeva ning ravi kasu kestis kuni 6 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ühekordse Sandostatin LAR'i i.m. süste korral saabub oktreotiidi ajutine maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1 tunni jooksul pärast manustamist, sellele järgneb 24 tundi kestev pidev langus kuni madalaima määratava tasemeni. Pärast kontsentratsiooni tõusu esimesel päeval jääb enamikul patsientidel oktreotiidi sisaldus 7 päevaks alla terapeutilist taset. Seejärel suureneb oktreotiidi kontsentratsioon uuesti ja saavutab ühtlase taseme ligikaudu 14-ndaks päevaks ning jääb suhteliselt püsivaks järgnevat 3...4 nädalaks. Maksimaalne kontsentratsioon esimesel päeval on madalam kui hilisem platootase ning esimesel päeval ei vabane rohkem kui 0,5% kogu toimeainest. Pärast 42. päeva hakkab koos ravimvormi polümeermaatriksi lõpliku tühenemisega oktreotiidi kontsentratsioon aeglaselt langema.

Akromegaalia patsientidel tõuseb oktreotiidi platookontsentratsioon pärast ühekordset Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg või 30 mg manustamist vastavalt 358 nanogrammi/l, 926 nanogrammi/l või 1710 nanogrammi/l. Pärast kolme süstet 4-nädalase intervalliga on oktreotiidi tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 1,6...1,8 korda kõrgem, ulatudes 1557 nanogrammi/l ja 2384 nanogrammi/l pärast vastavalt 20 mg või 30 mg Sandostatin LAR'i korduvat süstämist.

Kartsinoidkasvaja korral tõusid oktreotiidi keskmised (ja mediaan-) seerumi tasakaalukontsentratsioonid pärast 10 mg, 20 mg või 30 mg Sandostatin LAR'i korduvat manustamist 4-nädalase intervalliga annusest sõltuvalt samuti lineaarselt ning olid vastavalt 1231 (894) nanogrammi/l, 2620 (2270) nanogrammi/l või 3928 (3010) nanogrammi/l.

Pärast 28-kuulist Sandostatin LAR'i manustamist ei kumuleerunud oktreotiid üle taseme, mida võib eeldada osaliselt kattuvast vabanemisest.

Oktreotiidi farmakokineetilised näitajad Sandostatin LAR'i süstämisel peegeldavad toimeaine vabanemist polümeermaatriksist ja selle lagunemist. Süsteemsesse vereringesse vabanenud oktreotiid jaotub viisil, mida on kirjeldatud s.c. manustamise korral. Oktreotiidi jaotusruumala on 0,27 l/kg kehakaalu kohta ja totaalne kliirens 160 ml/min. Seonduvus plasmavalkudega on kuni 65% ning vererakkudega toimeaine ei seondu.

Hüpotaalamuse kahjustusest põhjustatud rasvumisega lastel vanuses 7 kuni 17 aastat, kes said Sandostatin LAR'i 40 mg üks kord kuus, näitasid piiratud vereproovide põhjal saadud farmakokineetilised andmed, et oktreotiidi madalaim keskmine kontsentratsioon vereplasmas oli pärast esimest süsti 1395 nanogrammi/l ja tasakaalukontsentratsioonis 2973 nanogrammi/l. Patsientide hulgas esinesid suured erinevused.

Oktreotiidi taseme madalaimad väärtused tasakaalukontsentratsioonis ei korreleerunud vanuse ja kehamassiindeksiga, kuid korreleerusid mõõdukalt kehakaaluga (52,3...133 kg) ning olid märgatavalt erinevad mees- ja naispatsientidel, s.o naispatsientidel ligikaudu 17% kõrgemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Loomade reproduktsiooniuuringutest 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Viaal:

polü(DL-laktiidkoglükoliid)
mannitool

Süstel (lahusti parenteraalseks kasutamiseks):

naatriumkarboksümetüültselluloos
mannitool
poloksameer 188
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sandostatin LAR'i süstimiseks tuleb kasutada ühekordset süstlit. Ravimit ei tohi lahjendada teiste lahustega. Seetõttu andmed sobimatuse kohta puuduvad.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 2...8 °C (külmkapis), originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte hoida sügavkülmas.

Toatemperatuuril (kuni 25 °C) võib hoida ainult kasutamise päeval. Suspensioon tuleb ette valmistada vahetult enne i.m. manustamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mikrograanulid on pakendatud fluoroelastomeeriga kaetud kummitihendi ja alumiiniumkattega suletud 6 ml klaasviaali.

Lahusti on pakendatud kahe kummitihendiga (otsa- ja kolvitihend) klaassüstelisse.

Viaaliadapter.

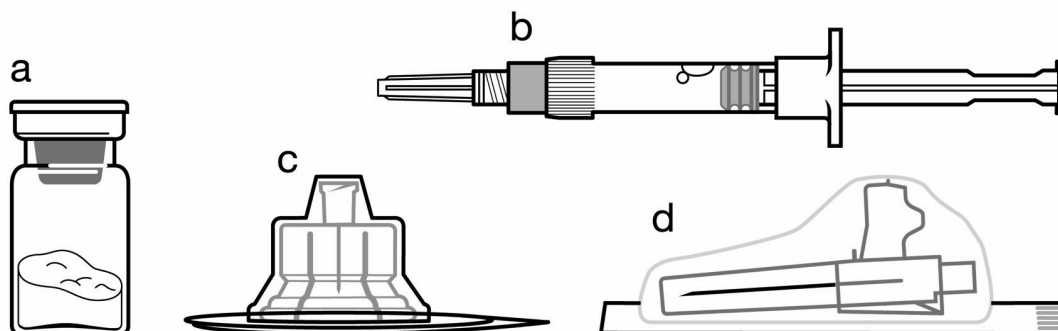
Ohutusmehhanismiga süstenõel (40 mm, 20G).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi manustamise juhend

SANDOSTATIN LAR'I VÕIB SÜSTIDA AINULT SÜGAVALE TUHARALIHASESSE.

Pakendi sisu



- a viaal Sandostatin LAR pulbriga
- b süstel suspensiooni valmistamiseks vajamineva lahustiga
- c viaali adapter suspensiooni ettevalmistamiseks
- d 20G x 40 mm ohutusmehhanismiga süstenõel

Suspensiooni valmistamisel järgige palun hoolikalt allpool toodud juhiseid.

Sandostatin LAR'i valmistamisel on 3 olulist etappi. **Nende etappide eiramise tagajärjel võib ravim toimekohta mitte jõuda.**

- **Süstekomplekt peab soojenema toatemperatuurini.** Võtke süstekomplekt külmkapist välja ning enne valmistamist laske seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit, kuid mitte üle 24 tunni.
- Pärast lahusti lisamist laske viaalil vähemalt 2 minutit seista (maksimaalselt 5 minutit), et **kindlustada kogu pulbri täielik läbiimbumine** lahustiga.
- Pärast läbiimbumist **loksutage mõõdukalt viaali** horisontaalses asendis vähemalt 30 sekundit **kuni tekib ühtlane suspensioon**. Sandostatin LAR'i suspensioon tuleb valmistada **vahetult enne** manustamist.

Sandostatin LAR'i tohib manustada ainult väljaõppe saanud meditsiinitöötaja.

1. samm

- Võtke Sandostatin LAR pakend külmutuskapist välja.

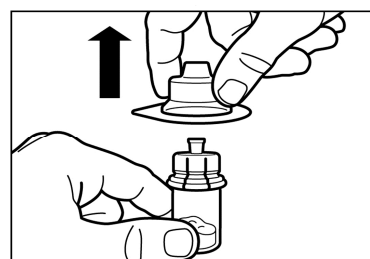
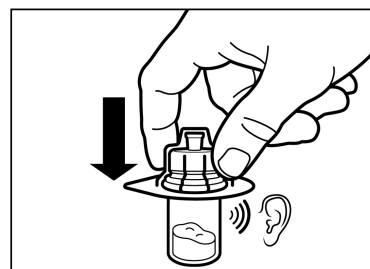
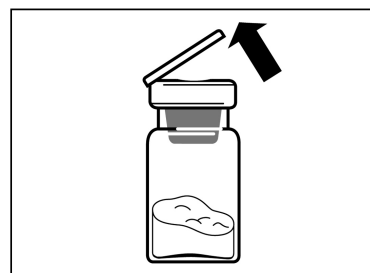
TÄHELEPANU: Valmistamist ei tohi alustada enne, kui Sandostatin LAR'i viaal ja süstel lahustiga on soojenenud toatemperatuurini. Enne valmistamist laske komplektil seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit, aga ärge ületage 24 h.

Märkus. Süstekomplekti võib vajadusel uuesti külmkappi panna.



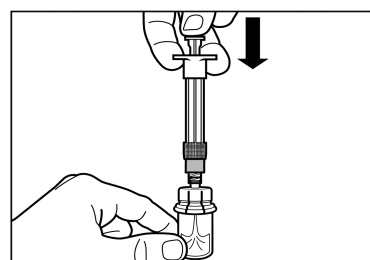
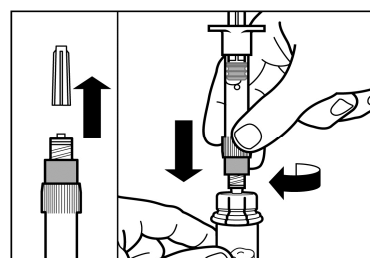
2. samm

- Eemaldage plastikust kate ning desinfitseerige viaali kummikork alkoholiga niisutatud tampooniga.
- Eemaldage viaali adapterit kattev kile, kuid **ÄRGE VÕTKE** viaali adapterit blisterpakendist välja.
- Hoides viaali adapteri pakendist kinnitage viaali adapter kuuldava klõpsuga viaali külge.
- Vertikaalselt tõstes eemaldage blisterpakend viaali adapteri küljest.



3. samm

- Eemaldage lahustiga eeltäidetud süstli kate ja keerake süstel viaali adapteri külge.
- Aeglaselt kolvile vajutades suruge kogu süstli sisu viaali.



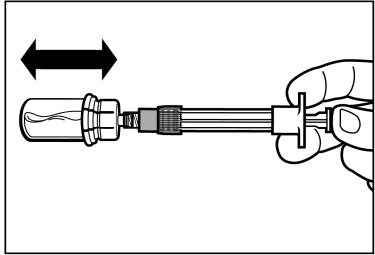
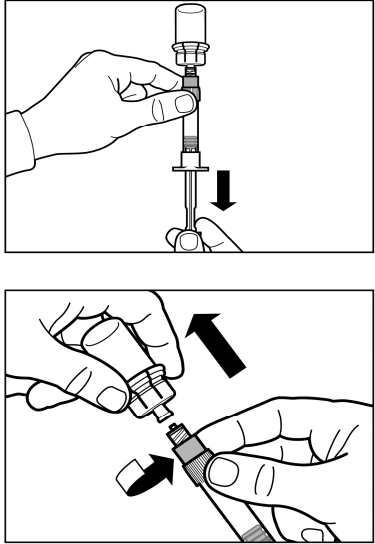
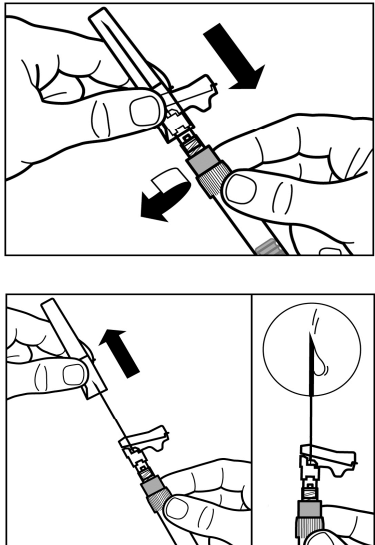
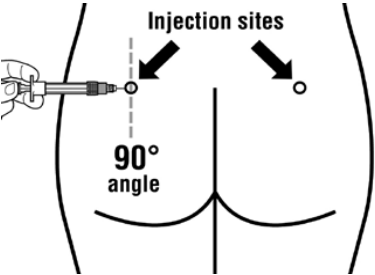
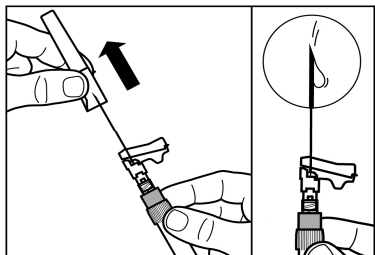
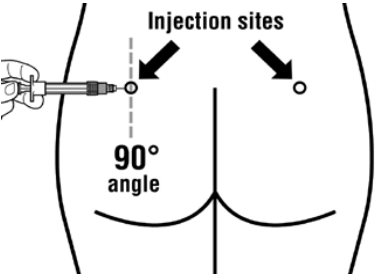
4. samm

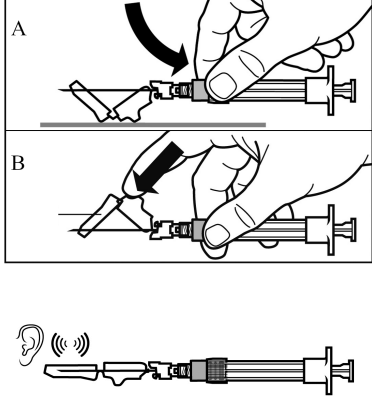
TÄHELEPANU: Laske viaalil vähemalt 2 minutit seista (maksimaalselt 5 minutit), et **kindlustada kogu pulbri täielik läbiimbumine** lahustiga.

Märkus: On tavaline, et kolb liigub ülespoole tagasi, sest viaalis võib olla kerge ülerõhk.

- Sellel ajal valmistage patsient süstimiseks ette.



<p>5. samm</p> <ul style="list-style-type: none"> Pärast pulbri läbiimbumist lahustiga suruge kolb täies ulatuses tagasi süstlisse. <p>TÄHELEPANU: Säilitades survet kolvile loksutage kergelt viaali horisontaalsuunas vähemalt 30 sekundit, kuni pulber on täielikult suspendeerunud (ühtlane piimjas suspensioon). Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, siis loksutage mõõdukalt veel 30 sekundit.</p>	
<p>6. samm</p> <ul style="list-style-type: none"> Keerake süstel ja viaal tagurpidi ja tõmmake aeglaselt kolbi tagasi kuni kogu viaali sisu on süstlis. Keerake süstel viaali adapteri küljest lahti. 	 
<p>7. samm</p> <ul style="list-style-type: none"> Keerake süstenõel süstli külge. Eemaldage nõela kate. Sadestumise vältimiseks võite süstlit ettevaatlikult loksutada, et säilitada suspensiooni ühtlus. Eemaldage süstlist õhk. Valmistatud Sandostatin LAR on nüüd valmis koheseks manustamiseks. 	 
<p>8. samm</p> <ul style="list-style-type: none"> Sandostatin LAR'i võib süstida ainult sügavale tuharalihasesse, MITTE KUNAGI veeni. Valmistage süstekoht ette alkoholiga niisutatud tampooniga. Süstige paremasse või vasakusse tuharalihasesse nahaga 90° nurga all. Pärast nõelatorget tõmmake kolbi veidi tagasi veendumaks, et nõel ei ole veresoont läbinud (vastasel korral muutke nõela asendit) Vajutage ühtlaselt surudes kolbi kuni kogu süstel on tühi. Eemaldage nõel süstekohast ja aktiveerige nõela 	

ohutusmehhanism (nagu näidatud 9. sammu juures).	
<p>9. samm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktiveerige nõela ohutusmehhanism, kas: <ul style="list-style-type: none"> ○ surudes murdekohta vastu kõva pinda (joonis A) ○ või vajutades murdekohta sõrmega (joonis B). • Nõela ohutusmehhanismi aktiveerumist kinnitab kuuldav klõps. • Visake süstal koheselt kõva kaanega prügikasti või – konteinerisse. 	

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
02130 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Sandostatin LAR 10 mg: 283099
Sandostatin LAR 20 mg: 283199
Sandostatin LAR 30 mg: 283299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.