

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SANDOSTATIN 0,1 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje octreotidum 0,1 mg (jako octreotidi acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ovlivnění příznaků a snížení hladin růstového hormonu (GH) a IGF -1 v plazmě u nemocných s akromegalií nedostatečně reagujících na chirurgický zákrok nebo radioterapii. Přípravek Sandostatin je také indikován u pacientů s akromegalií neschopných nebo neochotných podstoupit operaci nebo v mezidobí, než se plně vyvine účinek radioterapie.

Ke zmírnění příznaků spojených s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory, například karcinoidní nádory se symptomatologií karcinoidního syndromu (viz bod 5.1).

Sandostatin není cytostatikum a nemá u onkologických pacientů protinádorový účinek.

Prevence pooperačních komplikací po chirurgickém výkonu na pankreatu.

V akutních případech k zastavení krvácení z jícnových varixů a k jeho prevenci u pacientů s jaterní cirhózou. Sandostatin může být používán společně se specifickou léčbou, jako je endoskopická skleroterapie.

Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH:

- u nichž nebyla normalizovaná sekrece po chirurgickém zákroku a/nebo radioterapii;
- u pacientů, u kterých není vhodný chirurgický zákrok;
- u ozářených pacientů, do nástupu účinku radioterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Akromegalie

Zpočátku dávka 0,05-0,1 mg každých 8 nebo 12 hodin subkutánní (s.c.) injekcí. Dávkování by mělo být upraveno na základě měsíčně stanovovaných hladin GH a IGF-1 (cílem je: GH < 2,5 ng/ml; IGF 1 v normálním rozmezí), v závislosti na klinických příznacích a na toleranci. U většiny nemocných je optimální denní dávka 0,3 mg. Maximální denní dávka 1,5 mg by neměla být překročena. U pacientů na stálé dávce přípravku Sandostatin se hodnocení GH a IGF-1 provádí každých 6 měsíců.

Nedosažne-li se za 3 měsíce od zahájení léčby přípravkem Sandostatin významného snížení hladin růstového hormonu ani zlepšení klinických příznaků, měla by být léčba přerušena.

Gastro-entero-pankreatické endokrinní nádory

Zahajovací léčba 0,05 mg jednou nebo dvakrát denně formou subkutánní injekce. Podle klinické odpovědi, účinku na hladiny hormonů vylučovaných nádorem (v případě karcinoidů na vylučování 5-hydroxyindoloctové kyseliny močí) a podle snášenlivosti se může dávka postupně zvyšovat na 0,1 až 0,2 mg 3x denně. Ve výjimečných případech může být nutná vyšší dávka. Udržovací dávka musí být stanovena individuálně.

Pokud není u karcinoidních nádorů dosaženo během 1 týdne léčby přípravkem Sandostatin při maximální tolerované dávce, terapeutického účinku, měla by být léčba přerušena.

Komplikace po chirurgické intervenci na pankreatu

Léčba se zahajuje v den operace nejméně 1 hodinu před laparotomií a podává se 0,1 mg 3x denně subkutánně po dobu následujících 7 dní.

Krvácení z gastroezofageálních varixů

Podává se 25 mikrogramů/hodinu po dobu 5 dní v kontinuální i.v. infuzi. Sandostatin lze ředit ve fyziologickém roztoku.

U pacientů s jaterní cirhózou a s krvácením z jícnových varixů byl Sandostatin dobře tolerován až do dávky 50 mikrogramů/hodinu po dobu 5 dní v kontinuální i.v. infuzi (viz bod 4.9).

Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH

Obecně nejúčinnější dávka je 100 mikrogramů podávaných třikrát denně subkutánní injekcí. Léčba se následně upraví v závislosti na odezvě TSH a hormonů štítné žlázy. Posledních 5 dní léčby bude zapotřebí posouzení účinnosti.

Užití u starších lidí

U starších pacientů léčených přípravkem Sandostatin nebyly pozorovány změny snášenlivosti ani nutnost úpravy dávkování.

Užití u dětí

Zkušenosti s podáváním přípravku Sandostatin u dětí jsou omezené.

Užití u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s cirhózou jater může být biologický poločas léčivého přípravku zvýšen, z tohoto důvodu může být nutná úprava dávkování.

Užití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje celkovou expozici (AUC) s.c. podávaného oktreotidu, proto není nutná úprava dávkování Sandostatinu.

Způsob podání

Sandostatin může být podáván přímo subkutánně (s.c.) injekcí nebo intravenózně (i.v.) infuzí po naředění. Více informací a instrukce pro ředění léčivého přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Protože se hypofyzární nádory se sekrecí růstového hormonu mohou zvětšovat a působit vážné komplikace (např. omezení zorného pole), je důležité, aby všichni nemocní byli pečlivě sledováni. Jestliže se objeví známky zvětšování nádoru, je třeba uvažovat o jiném postupu.

Terapeutický přínos spočívající ve snížení hladin růstového hormonu (GH) a normalizaci koncentrace inzulínu-podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) by u žen s akromegalií mohl obnovit možnost otěhotnění. Ženám ve fertilním věku by mělo být doporučeno, aby v případě, že by mohly otěhotnět, užívaly během léčby oktreotidem adekvátní antikoncepci (viz bod 4.6).

U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni oktreotidem, by měla být sledována funkce štítné žlázy.

Během léčby oktreotidem musí být sledovány funkce jater.

Příhody spojené s kardiovaskulárním systémem

Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků, jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.5).

U pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky formou kontinuální infuze (100 mikrogramů/hodinu), a u pacientů, kterým byl podáván oktreotid intravenózně formou bolusu (bolus o síle 50 mikrogramů následovaný kontinuální infuzí o síle 50 mikrogramů/hodinu), byly hlášeny atrioventrikulární blokády (včetně úplné atrioventrikulární blokády). Maximální dávka 50 mikrogramů/hodinu proto nesmí být překročena (viz bod 4.2). U pacientů, kterým jsou podávány vysoké intravenózní dávky oktreotidu, je třeba náležitě monitorování srdce.

Žlučňíkové a příbuzné příhody

Při léčbě přípravkem Sandostatin se může vyskytnout velmi častý nežádoucí účinek cholelitiáza, která se může projevovat i spolu s cholecystitidou a dilatací žlučových cest (viz bod 4.8). Jako komplikace cholelitiázy byly po uvedení přípravku na trh hlášeny i případy cholangitidy u pacientů užívajících přípravek Sandostatin. Před zahájením léčby přípravkem Sandostatin a dále pak v 6-12měsíčních intervalech se nicméně doporučuje ultrazvukové vyšetření žlučníku.

Gastro-entero-pankreatické endokrinní nádory

Při léčbě gastro-entero-pankreatických endokrinních nádorů může občas dojít k náhlému zániku příznivého účinku přípravku Sandostatin a k náhlé recidivě závažných příznaků. Je-li léčba přerušena, příznaky se mohou zhoršit nebo opakovat.

Metabolismus glukózy

Vzhledem ke svému inhibičnímu působení na růstový hormon, glukagon a inzulín může Sandostatin ovlivňovat regulaci glykemie. Může být narušena postprandiální glukózová tolerance a v některých případech může být, jako důsledek chronického podávání, navozen stav trvalé hyperglykemie. Případy hyperglykemie byly také hlášeny.

U pacientů s inzulínomy může dojít po podání oktreotidu k prohloubení a prodloužení trvání hypoglykemie, protože inhibiční účinek na sekreci růstového hormonu a glukagonu je relativně větší než na inzulín a protože inhibiční účinek na inzulín je kratší. Tito pacienti by měli být pečlivě monitorováni, a to jak při zahájení léčby, tak i při změně dávky. Výrazné kolísání hladin glykemie je možné redukovat častějším podáním menších dávek.

U pacientů s diabetes mellitus 1. typu léčených přípravkem Sandostatin může dojít k potřebě snížit dávky inzulínu. U diabetiků 2. typu a nediabetických pacientů s částečně zachovanou sekrecí inzulínu může mít aplikace přípravku Sandostatin za následek zvýšení postprandiální glykémie. Z těchto důvodů se doporučuje monitorovat glukózovou toleranci a antidiabetickou léčbu.

Jícnové varixy

Protože po příhodě krvácení z jícnových varixů existuje zvýšené riziko vzniku inzulín dependentního diabetu nebo požadavků na změnu dávky inzulínu u pacientů s latentním diabetem, je nutné u těchto pacientů sledovat hladiny glukózy v krvi.

Lokální reakce

U 52týdenní studie toxicity na potkanech byl při aplikaci vysokých s.c. dávek (přibližně 8násobek maximální dávky u lidí vypočtené na základě velikosti povrchu těla) injikovaných do jednoho místa pozorován výskyt sarkomů, především u samců. V 52týdenní studii toxicity na psech nebyl pozorován žádný výskyt hyperplastických nebo neoplastických lézí v místě s.c. injekcí. Nebyly hlášeny žádné tumorózní útvary v místě injekcí u pacientů léčených přípravkem Sandostatin po dobu až 15 let. Všechny informace až dosud dostupné značí, že nálezy u potkanů jsou druhově specifické a nejsou významné při použití léku u lidí (viz bod 5.3).

Výživa

Oktreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků.

U některých pacientů léčených oktreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B₁₂ a abnormální Schillingův test. U pacientů s nedostatkem vitamínu B₁₂ v anamnéze se doporučuje během léčby přípravkem Sandostatinem monitorování jeho hladiny.

Funkce slinivky břišní

U některých pacientů léčených oktreotidem v rámci léčby gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů byla pozorována exokrinní insuficience pankreatu (PEI). Mezi příznaky PEI patří steatorea, řídká stolice, nadýmání břicha a ztráta tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických pokynů.

Obsah sodíku

Sandostatin obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je Sandostatin podáván současně s jinými léčivými přípravky jako jsou beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů, může být nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Při současném podávání s přípravkem Sandostatin může být vyžadována úprava dávkování inzulínu a antidiabetických léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Bylo zjištěno, že Sandostatin snižuje vstřebávání cyklosporinu z trávicího traktu a zpomaluje vstřebávání cimetidinu.

Současné podávání oktreotidu a bromokriptinu zvyšuje biologickou dostupnost bromokriptinu.

Omezené množství publikovaných dat naznačuje, že analoga somatostatinu mohou snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být následek suprese růstového hormonu. Protože není možné vyloučit, že oktreotid může mít tento účinek, musí být látky s nízkým terapeutickým indexem metabolizované CYP3A4, užívány opatrně (např. chinidin, terfenadin).

Současné užívání s radioaktivními analogy somatostatinu

Somatostatin a jeho analogy, jako je oktreotid, se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory a mohou interferovat s účinností radioaktivních analogů somatostatinu. Podávání Sandostatinu je třeba se vyhnout 24 hodin před podáním lutecia (^{177}Lu) oxodotreotidu, radiofarmaka vázajícího se na receptory somatostatinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání oktreotidu těhotným ženám jsou omezené (existují informace o podávání 300 těhotným ženám), přičemž přibližně u jedné třetiny těchto žen není znám výsledek možného vlivu na těhotenství. Většina hlášení byla získána při postmarketingovém sledování užívání oktreotidu a více než 50 % případů expozice těhotných žen bylo hlášeno u pacientek s akromegalií. Většina žen byla vystavena působení oktreotidu během prvního trimestru těhotenství v dávkách v rozmezí 100 až 1200 $\mu\text{g}/\text{den}$ s.c. podávaného přípravku Sandostatin nebo 10-40 mg/měsíc přípravku Sandostatin LAR. Zhruba u 4 % případů těhotenství, u nichž jsou známy výsledky, byly hlášeny kongenitální anomálie. U těchto případů nebyl zjištěn kauzální vztah k oktreotidu.

Studie na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Sandostatin by měl být předepsán těhotným ženám pouze v krajně naléhavých případech (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda je oktreotid vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech byl oktreotid nalezen v mléce zvířat. Pacientky užívající Sandostatin by neměly kojit.

Fertilita

Není známo, zda má oktreotid vliv na fertilitu lidí. Byl zjištěn pozdní sestup varlat u samčích potomků samic léčených během březosti a laktace. Nicméně oktreotid nepoškodil fertilitu samců a samic potkanů při dávkách až do 1 mg/kg tělesné hmotnosti na den (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sandostatin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o nutnosti zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů, pokud se u nich objeví během léčby přípravkem Sandostatin závratě, astenie/únava, nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby oktreotidem byly gastrointestinální poruchy, poruchy nervového systému, hepatobiliární poruchy, poruchy metabolismu a nutriční poruchy.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při aplikaci oktreotidu v klinických studiích byly: průjem, bolesti břicha, nauzea, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie a zácpa. Jinými často hlášenými nežádoucími účinky byly závratě, lokální bolest, žlučový písek, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH), pokles celkového T4 a pokles volného T4), únik stolice, porušená glukózová tolerance, zvracení, astenie a hypoglykemie.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené v Tabulce 1, byly získány v klinických studiích s oktreotidem:

Nežádoucí účinky léku (Tabulka 1) jsou řazeny podle frekvence výskytu, nejčastější na prvním místě, dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), včetně jednotlivých případů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání.
Časté:	Dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice.
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolesti hlavy.
Časté:	Závratě.
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, porucha štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4).
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté:	Cholelitiáza.
Časté:	Cholecystitida, žlučový písek, hyperbilirubinemie.
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hyperglykemie.
Časté:	Hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie.
Méně časté:	Dehydratace.
Celkové a jinde nazařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Velmi časté:	Lokální bolest v místě injekce.
Časté:	Astenie.
Vyšetření	
Časté:	Zvýšené hladiny transamináz.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Svědění, vyrážka, alopecie.
Respirační, hrudní a mediastinální	

poruchy Časté:	Dyspnoe.
Srdeční poruchy Časté: Méně časté:	Bradykardie. Tachykardie.

Postmarketingové informace

Spontánně hlášené nežádoucí účinky, uvedené v Tabulce 2, byly hlášeny dobrovolně a není vždy možné spolehlivě stanovit jejich frekvenci nebo příčinnou souvislost s expozicí léku.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky na základě spontánních hlášení

Poruchy krve a lymfatického systému Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému Anafylaxe, alergické/hypersenzitivní reakce.
Poruchy kůže a podkožní tkáně Kopřivka
Poruchy jater a žlučových cest Akutní pankreatitida, akutní hepatitida bez cholestázy, cholestatická hepatitida, cholestáza, žloutenka, cholestatická žloutenka.
Srdeční poruchy Arytmie.
Vyšetření Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučnickové a příbuzné příhody

Bylo prokázáno, že analogy somatostatinu inhibují kontraktilitu žlučníku a snižují sekreci žluči, což vede ke zvýšenému riziku onemocnění žlučníku a tvorbě písku. Tvorba žlučových kamenů byla hlášena u 15 až 30 % pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Sandostatin podávaným subkutánně. Výskyt v běžné populaci (ve věku 40 až 60 let) je přibližně 5 až 20 %. Pokud se žlučové kameny objeví, bývají obvykle asymptomatické, a pokud působí obtíže, je možné je léčit buď lyticky žlučovými kyselinami, nebo chirurgicky.

Gastrointestinální poruchy

Ve vzácných případech se mohou gastrointestinální nežádoucí účinky podobat akutní střevní obstrukci s progresivním nadmutím břicha, silnou bolestí v epigastriu, citlivostí břicha na dotek a napínáním břišní stěny.

Je známo, že se výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků v průběhu léčby snižuje.

Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků může být snížen tím, že v době kolem s.c. aplikace přípravku Sandostatin nebude přijímána potrava, tj. že Sandostatin bude aplikován mezi jídly nebo před spaním.

Hypersenzitivita a anafylaktické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity a alergických reakcí. Pokud se alergické reakce objeví, ve většině případů postihují kůži, zřídka ústa a dýchací cesty. Byly hlášeny izolované případy anafylaktického šoku.

Poruchy v místě podání injekce

Bolest nebo pocit píchání, brnění nebo pálení v místě vpichu s.c. injekce se zarudnutím a otokem většinou netrvá déle než 15 minut. Lokální obtíže mohou být zmírněny tím, že roztok dosáhne před aplikací pokojové teploty nebo vpichováním menšího objemu za použití vyšší koncentrace roztoku.

Poruchy metabolismu a výživy

Ačkoli naměřené hodnoty tuku ve stolici mohou stoupat, nebylo až dosud prokázáno, že by dlouhodobá léčba oktreotidem měla za následek nutriční deficienci vyvolanou malabsorpcí.

Enzymy pankreasu

Ve velmi vzácných případech byla během prvních hodin nebo dnů po s.c. léčbě přípravkem Sandostatin hlášena akutní pankreatitida, která odezněla po vysazení léku. Po dlouhodobé s.c. léčbě přípravkem Sandostatin byla u pacientů navíc hlášena pankreatitida způsobená cholelitiázou.

Srdeční poruchy

Častý nežádoucí účinek způsobený analogy somatostatinu je bradykardie. U pacientů s akromegalií i karcinoidním syndromem byly pozorovány změny EKG, jako je prodloužení QT intervalu, posun osy, časná repolarizace, nízká voltáž, změna přechodové zóny, časná progresse vln R a nespecifické změny ST-T vlny. Příčinná souvislost těchto událostí s oktreotid acetátem nebyla stanovena, protože mnoho z těchto pacientů mělo základní kardiovaskulární onemocnění (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie, zejména u pacientů s cirhózou jater léčených přípravkem Sandostatinem (i.v.). Jedná se o reverzibilní nežádoucí účinek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U dospělých a dětí byl hlášen omezený počet případů předávkování přípravkem Sandostatin.

U dospělých byly dávky v rozmezí 2400 až 6000 µg/den podávané kontinuální infuzí (100 až 250 µg/hod.) nebo subkutánně (1000 µg 3x denně). Hlášené nežádoucí účinky byly: arytmie, hypotenze, srdeční zástava, mozková hypoxie, pankreatitida, steatóza jater, průjem, slabost, letargie, úbytek tělesné hmotnosti, hepatomegalie a laktátová acidóza. U pacientů, kterým byla podávána kontinuální infuze o síle 100 mikrogramů/hodinu a/nebo oktreotid podávaný intravenózně formou bolusu (bolus o síle 50 mikrogramů následovaný kontinuální infuzí o síle 50 mikrogramů/hodinu), byly hlášeny atrioventrikulární blokády (včetně úplné atrioventrikulární blokády).

U dětí byly dávky v rozmezí 50 až 3000 µg/den podávané kontinuální infuzí (2,1 až 500 µg/hod.)

nebo subkutánně (50 až 100 µg). Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byla lehká hyperglykemie.

U pacientů s nádorovým onemocněním, kteří dostávali Sandostatin v dávkách 3000 až 30 000 µg/den subkutánně v rozdělených dávkách, nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky.

Léčba předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Somatostatin a analoga. ATC kód: H01CB02

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát přirozeného somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, ale se značně prodlouženou dobou účinku. Tlumí sekreci růstového hormonu (GH) i peptidů gastro-entero-pankreatického (GEP) endokrinního systému.

U zvířat je oktreotid silnějším inhibitorem uvolňování růstového hormonu, glukagonu a inzulinu než přirozený somatostatin a má větší selektivitu pro supresi GH a glukagonu.

U zdravých osob Sandostatin tlumí:

- uvolňování růstového hormonu stimulované argininem, cvičením a inzulinem vyvolanou hypoglykemií;
- postprandiální uvolňování inzulinu, glukagonu, gastrinu i jiných peptidů systému GEP a argininem stimulované uvolňování inzulinu a glukagonu;
- tyreotropin uvolňující hormon (TRH) - stimulované uvolňování TSH.

Na rozdíl od somatostatinu, oktreotid preferenčně inhibuje růstový hormon intenzivněji než inzulin a jeho aplikace není provázena rebound fenoménem, hypersekrecí hormonů (tj. růstového hormonu u pacientů s akromegalií).

U pacientů s akromegalií snižuje Sandostatin plazmatické hladiny růstového hormonu a IGF 1. Snižování růstového hormonu o více než 50 % bylo pozorováno téměř u 90 % pacientů a asi u poloviny nemocných lze snížit hladinu plazmatického GH <5 ng/ml. U většiny nemocných Sandostatin výrazně tlumí klinické příznaky onemocnění jako bolest hlavy, prosáknutí kůže a měkkých tkání, hyperhidrózu, artralgie, parestzie. U nemocných s velkým hypofyzárním adenomem může Sandostatin způsobit částečné zmenšení nádoru.

U nemocných s funkčními nádory GEP (gastro-entero-pankreatického) endokrinního systému Sandostatin vzhledem ke svým odlišným endokrinním účinkům, modifikuje počet klinických projevů. Klinické zlepšení a symptomatická úleva se dostavují u nemocných, u nichž trvají závažné příznaky vyvolané nádorem navzdory předchozí léčbě, která může spočívat v chirurgickém zákroku, léčebné embolizaci jaterní arterie a různé chemoterapii, např. streptozotocinem a 5-fluorouracilem.

Účinky přípravku Sandostatin u různých typů nádorů:

Karcinoidní nádory

Podávání přípravku Sandostatin může vést k ústupu příznaků, zejména návalů horka a průjmů. V mnoha případech je to doprovázeno poklesem serotoninu v plazmě a snížením vylučování kyseliny hydroxyindolové močí.

Nádory se sekrecí VIP

Biochemickou charakteristikou těchto nádorů je nadprodukce vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP). Ve většině případů je výsledkem podávání přípravku Sandostatin zmírnění těžkého, pro tento stav typického hypersekrečního průjmu, s následným zlepšením kvality života. Je to provázáno úpravou s tím souvisejících poruch hladin elektrolytů, např. hypokalemie, což umožňuje přerušení substituce tekutin a elektrolytů parenterálně i enterálně. U některých pacientů bylo počítačovou tomografií prokázáno zpomalení nebo zástava růstu nádoru či dokonce jeho zmenšení, zejména jaterních metastáz. Klinické zlepšení je obvykle provázáno snížením plazmatických hladin VIP, které mohou klesnout až k normálním referenčním hodnotám.

Glukagonomy

Podávání přípravku Sandostatin ve většině případů vede k podstatnému zlepšení nekrolytického migrujícího exantému, charakteristického pro toto onemocnění. Ovlivnění lehké formy diabetes mellitus, která se u těchto pacientů často vyskytuje, není výrazné a obvykle nevede ke snížení spotřeby inzulínu nebo perorálních antidiabetik. U nemocných Sandostatin upravuje průjmy a působí vzestup hmotnosti. Ačkoliv podávání přípravku Sandostatin často vede k okamžitému snížení plazmatických hladin glukagonu, toto snížení se obvykle i při dlouhodobém podávání neudrží, přesto dochází ke kontinuálnímu zlepšování symptomů.

Gastrinomy/Zollinger – Ellisonův syndrom

Léčba inhibitory protonové pumpy nebo blokátory H_2 receptorů obecně kontroluje hypersekreci žaludečních kyselin. Významným příznakem, který nemusí být u všech pacientů zmírněn inhibitory protonové pumpy nebo blokátory H_2 , může být průjem. Sandostatin může přispět k dalšímu snížení hypersekrece žaludeční kyseliny a zlepšení příznaků, včetně průjmu, protože u některých pacientů potlačuje zvýšené hladiny gastrinu.

Inzulinomy

Aplikace přípravku Sandostatin snižuje hladinu cirkulujícího imunoreaktivního inzulínu, které však může trvat jen krátce (asi 2 hodiny). U nemocných s operabilními nádory může Sandostatin před operací pomoci obnovit a udržet normoglykemii. U pacientů s inoperabilními benigními nebo maligními nádory je možné upravit glykemii bez průvodního trvalého snížení sérových hladin inzulínu.

Komplikace po chirurgickém zákroku na pankreatu

Sandostatin podávaný pacientům s chirurgickým zákrokem na pankreatu peri- nebo post-operativně snižuje výskyt pooperačních komplikací (např. pankreatické píštěle, abscesy s následnou sepsí, pooperační akutní pankreatitida).

Krvácející gastroezofageální varixy

U pacientů s krvácejícími gastroezofageálními varixy následkem jaterní cirhózy může po aplikaci přípravku Sandostatin společně se speciální terapií (např. skleroterapií) dojít k lepšímu zvládnutí krvácení nebo časného návratu krvácení, snížení požadavků na transfuzi a zlepšení 5denního přežití. Mechanismus účinku přípravku Sandostatin není sice přesně znám, ale předpokládá se, že Sandostatin snižuje průtok krve splachnickou oblastí tím, že inhibuje vazoaktivní hormony (např. VIP, glukagon).

Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH

Léčebné účinky Sandostatinu byly prospektivně zjištěny u 21 pacientů a poolovány se skupinou 37 publikovaných případů. Ze 42 pacientů s hodnotitelnými biochemickými hodnotami mělo 81 % pacientů (n=34) uspokojivé výsledky (nejméně 50% snížení TSH a významné snížení hladiny hormonů štítné žlázy) a u 67 % (n=28) došlo k normalizaci hladiny TSH a tyroidálních hormonů. U těchto pacientů byla odpověď udržována během trvání léčby (až 61 měsíců, průměr-15,7 měsíců).

Co se týče klinických příznaků, výrazné zlepšení bylo hlášeno u 19 z 32 pacientů s klinicky vyjádřením hypertyreoidismem. Snížení objemu tumoru o více než 20 % bylo zjištěno v 11 případech (41 %), snížení větší než 50 % ve 4 případech (15 %). Nejčasnější snížení bylo hlášeno po 14 dnech léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánní injekci se Sandostatin rychle a úplně vstřebává. Nejvyšších plazmatických koncentrací je dosaženo během 30 minut.

Distribuce

Distribuční objem je 0,27 l/kg a celková tělesná clearance je 160 ml/min. Na plazmatické proteiny se váže až 65 %, množství přípravku Sandostatin navázaného na krevní buňky je zanedbatelné.

Eliminace

Poločas vylučování je po s.c. aplikaci 100 minut. Po i.v. podání je vylučování dvoufázové s poločasem 10 a 90 minut. Většina peptidů je vyloučena stolicí, přibližně 32 % je vyloučeno nezměněno močí.

Zvláštní populace pacientů

Poruchy funkce ledvin neovlivňují celkovou expozici (AUC) k s.c. aplikovanému oktreotidu. Schopnost vylučování může být snížena u pacientů s jaterní cirhózou, ale u pacientů se steatózou jater není ovlivněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity prováděných na zvířatech nebyla při podání akutní a opakované dávky odhalena žádná bezpečnostní rizika pro člověka. Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly vývojové vady u embrya/plodu nebo jiné nežádoucí reprodukční účinky v důsledku podání oktreotidu u rodičovské dávky až do 1 mg/kg/den. Některé retardace fyziologického růstu byly zaznamenány u mláďat potkanů, byly však přechodné a jsou připisovány inhibici růstového hormonu způsobené nadměrnou farmakodynamickou aktivitou (viz bod 4.6).

U mláďat potkanů nebyly provedeny specifické studie. Ve studiích zaměřených na pre- a postnatální vývoj bylo zjištěno omezení v růstu a dospívání u F1 mláďat samic, kterým byl během těhotenství a laktace podáván oktreotid. Opožděný sestup varlat byl zjištěn u samčích potomků ve F1 generaci, ale fertilita postižených F1 samčích potomků zůstala normální. Výše uvedená pozorování byla proto přechodná a mohlo by jít o následek inhibice GH.

Karcinogenita/chronická toxicita

U potkanů, kterým byl podáván oktreotid acetát v denních dávkách až 1,25 mg/kg tělesné hmotnosti, byly pozorovány fibrosarkomy, především u několika dospělých samců, v místě podání s.c. injekce po 52, 104 a 113/116 týdnech. U kontrolního vzorku potkanů se vyskytovaly také lokální tumory, nicméně rozvoj těchto tumorů byl spojen s nepravidelnou fibroplázií tvořenou trvalými dráždivými účinky v místě podání injekce, zesílenými kyselým vehikulem kyselina mléčná/mannitol. Tyto nespecifické tkáňové reakce se objevují specificky u potkanů. Neoplastické léze nebyly pozorovány u myši, kterým byly podány subkutánní injekce až 2 mg/kg po dobu 98 týdnů, ani u psů léčených denně subkutánně podávanými dávkami léku po dobu 52 týdnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ampulka:

Kyselina mléčná
Mannitol (E421)
Hydrogenuhličitan sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibilit

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Oktreotid acetát není stabilní v roztocích pro celkovou parenterální výživu (TPN).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek použijte ihned po otevření.

Přípravené roztoky musí být použity ihned po naředění.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2-8 °C. Chraňte před mrazem.

Ampulky mohou být uchovávány při teplotě do 30 °C maximálně dva týdny.

Podmínky uchovávání po otevření a po naředění, viz bod 6.3.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla třídy I s odlamovacím bodem (OPC) a s dvěma barevnými rozlišovacími kroužky obsahující čirý bezbarvý roztok.

Sandostatin 0,1 mg/1 ml: modrý a zelený rozlišovací kroužek

Balení obsahuje 3, 5, 6, 10, 20 nebo 50 ampulek v kartonovém přířezu umístěném v krabičce. Vícečetné balení zahrnuje 10 balení, každé obsahuje 3 ampulky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Ampulky jsou určeny pouze k jednorázovému použití, měly by být otevřeny těsně před podáním a nepoužitá část zlikvidována.

Podkožní aplikace

Pacienti, kteří si sami aplikují lék podkožní injekcí, musí být přesně instruováni lékařem nebo zdravotní sestrou.

Ke snížení potíží spojených s aplikací se doporučuje, aby měl roztok před podáním pokojovou teplotu. Injekce nesmí být podávány v krátkých časových intervalech do stejného místa.

Intravenózní infuze

Parenterálně užívané léčivé přípravky musí být před aplikací vizuálně zkontrolovány, zda nedošlo

ke změně barvy nebo výskytu drobných částecek. Pro intravenózní podání je nutné přípravek před podáním naředit. Sandostatin (oktreotid acetát) je fyzikálně i chemicky stabilní po dobu 24 hodin ve sterilním fyziologickém roztoku nebo sterilním 5% roztoku glukózy. Vzhledem k tomu, že Sandostatin může ovlivnit glukózovou homeostázu, doporučuje se podání ve fyziologickém roztoku raději, než v 5% roztoku glukózy. Naředěné roztoky jsou fyzikálně a chemicky stabilní nejméně 24 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Obsah jedné ampulky s 0,5 mg Sandostatinu by měl být rozpuštěn v 60 ml fyziologického roztoku a tento roztok by měl být aplikován infuzní pumpou. Tento postup může být opakován tolikrát, kolikrát je to nezbytné až do dosažení předepsané délky léčby.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/183/90-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4. 6. 1990 / 14. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).