

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SANDOSTATIN 100 micrograme/1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă a 1ml conține octreotidă 100 micrograme (sub formă de acetat de octreotidă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru controlul simptomelor și scăderea concentrațiilor plasmatice ale hormonului de creștere (GH) și IGF-1 la pacienții cu acromegalie la care nu se obțin rezultate adecvate prin intervenție chirurgicală sau radioterapie. Sandostatin este, de asemenea, indicat la pacienții cu acromegalie la care nu se poate interveni chirurgical sau care nu doresc acest lucru sau în perioada de timp până când radioterapia devine eficace.

Pentru ameliorarea simptomelor asociate cu tumorile endocrine gastro-entero-pancreatice funcționale (GEP), de exemplu, tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid (vezi pct. 5.1).

Sandostatin nu reprezintă un tratament antitumoral și nu vindecă acești pacienți.

Prevenirea complicațiilor secundare chirurgiei pancreatice.

Abordarea terapeutică de urgență pentru oprirea și profilaxia reapariției hemoragiilor determinate de varicele gastro-esofagiene, la pacienții cu ciroză. Sandostatin este utilizat în asociere cu tratamentul specific, cum este scleroterapia endoscopică.

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH:

- atunci când secreția nu a revenit la normal după intervenția chirurgicală și/sau radioterapie;
- la pacienții la care nu se poate interveni chirurgical;
- la pacienții cărora li s-a efectuat radioterapie până când aceasta devine eficientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acromegalie

Inițial se administrează subcutanat (s.c.) 0,05 până la 0,1 mg la 8 sau 12 ore. Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe evaluările lunare ale concentrațiilor plasmatice de GH și IGF-1 (valori urmărite: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 în limite normale) precum și pe simptomele clinice și tolerabilitate. La majoritatea pacienților, doza zilnică optimă este de 0,3 mg. Nu trebuie depășită doza maximă de 1,5 mg pe zi. Pentru pacienții care utilizează o doză stabilă de Sandostatin, evaluarea GH și IGF-1 trebuie făcută la fiecare 6 luni.

Dacă, în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului cu Sandostatin, nu se obțin reduceri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de GH și nicio ameliorare a simptomelor clinice, se va întrerupe tratamentul.

Tumori endocrine gastro-entero-pancreatice

Inițial se administrează subcutanat 0,05 mg o dată sau de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic, de efectul asupra concentrațiilor plasmatice de hormoni produși de tumoră (în caz de tumori carcinoide, de efectul asupra excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic) și de toleranță, doza poate fi crescută treptat la 0,1 până la 0,2 mg de 3 ori pe zi. În condiții excepționale pot fi necesare doze mai mari. Dozele de întreținere trebuie ajustate individual.

În tumori carcinoide, dacă nu există răspuns benefic în decurs de 1 săptămână de tratament cu Sandostatin la doza maximă tolerată, tratamentul nu trebuie continuat.

Complicații secundare chirurgiei pancreasului

0,1 mg de 3 ori pe zi subcutanat, 7 zile consecutive, începând din ziua operației cu cel puțin o oră înaintea laparotomiei.

Hemoragia varicelor gastro-esofagiene

25 micrograme pe oră, 5 zile, în perfuzie intravenoasă (i.v.) continuă. Sandostatin poate fi utilizat diluat cu ser fiziologic.

La pacienții cirofici cu hemoragie a varicelor esofagiene, Sandostatin a fost bine tolerat la administrarea intravenoasă continuă de doze de până la 50 micrograme pe oră, timp de 5 zile (vezi pct. 4.9).

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

Doza eficace, în general, este de 100 micrograme de trei ori pe zi prin injectare subcutanată. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul TSH și al hormonilor tiroidieni. Vor fi necesare cel puțin 5 zile de tratament pentru a stabili eficacitatea medicamentului.

Utilizarea la vârstnici

Nu există dovezi de reducere a toleranței sau de necesitate a modificării dozelor la pacienții vârstnici tratați cu Sandostatin.

Utilizarea la copii și adolescenți

Experiența cu Sandostatin la copii și adolescenți este limitată.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică timpul de înjumătățire plasmatică poate crește, fiind necesară ajustarea dozei de întreținere.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Insuficiența renală nu afectează expunerea totală (ASC) la octreotidă, administrată ca injecție subcutanată, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin.

Mod de administrare

Sandostatin poate fi administrat direct prin injecție subcutanată (s.c) sau intravenos (i.v) prin soluție perfuzabilă, după diluare. Pentru instrucțiuni suplimentare privind manipularea și instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Deoarece tumorile hipofizare care secretă hormon de creștere pot crește uneori, provocând complicații grave (de exemplu, deficiențe ale câmpului vizual), este esențială supravegherea atentă a tuturor pacienților. Dacă există dovezi ale creșterii tumorii, se vor lua în considerare proceduri alternative de tratament.

Beneficiile terapeutice ale unei reduceri a concentrațiilor plasmatiche ale hormonului de creștere (GH) și ale normalizării concentrației plasmatiche a factorului 1 de creștere similar insulinei (IGF-1) la pacienții cu acromegalie pot consta în reparația fertilității. Pacienții cu potențial fertil trebuie sfătuiți să utilizeze metode adecvate de contracepție, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu octreotidă (vezi pct. 4.6).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează un tratament prelungit cu octreotidă.

Funcția hepatică trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu octreotidă.

Evenimente cardiovasculare asociate

S-au raportat frecvent cazuri de bradicardie. Poate fi necesară ajustarea dozelor unor medicamente cum sunt beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente care controlează echilibrul lichidelor și electroliților (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate blocuri atrioventriculare (inclusiv bloc atrioventricular complet) la pacienții tratați cu doze mari continue de soluție perfuzabilă (100 micrograme/oră) și la pacienții tratați cu octreotidă intravenos în bolus (50 micrograme în bolus urmat de 50 micrograme/oră perfuzie continuă). Din acest motiv, doza maximă de 50 micrograme/oră nu trebuie depășită (vezi pct. 4.2). Pacienții tratați cu doze intravenoase mari de octreotidă trebuie ținuți sub monitorizare cardiacă adecvată.

Vezica biliară și evenimente asociate

Colelitiaza este o reacție obișnuită în timpul tratamentului cu Sandostatin și poate fi asociată cu colecistita și dilatarea ductului biliar (vezi pct. 4.8). În plus, au fost raportate cazuri de colangită după punerea pe piață, ca o complicație a colelitiazei la pacienții care utilizează Sandostatin. Ca urmare, se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înainte de tratament și la intervale de 6 până la 12 luni în timpul tratamentului cu Sandostatin.

Tumori endocrine GEP

În tratamentul tumorilor endocrine GEP, pot apărea, rar, scăpări bruște de sub controlul simptomatic al Sandostatin, cu recurența rapidă a simptomelor grave. Dacă tratamentul este întrerupt, simptomele se pot agrava sau pot recidiva.

Metabolismul glucozei

Din cauza acțiunii sale inhibitorii asupra eliberării hormonului de creștere, glucagonului și insulinei, Sandostatin poate afecta procesul de reglare a glicemiei. Toleranța post-prandială la glucoză poate fi afectată și, în anumite cazuri, poate să apară starea de hiperglicemie persistentă, ca rezultat al administrării cronice. De asemenea, s-a raportat hipoglicemie.

La pacienții cu insulinom, octreotida, din cauza potențialului relativ mai mare de a inhiba secreția GH și a glucagonului decât a insulinei și din cauza duratei mai scurte de acțiune asupra inhibării insulinei, poate crește gravitatea și prelungi durata hipoglicemiei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție la începerea tratamentului cu Sandostatin și la fiecare schimbare de doză. Fluctuațiile marcate ale glicemiei pot fi reduse prin administrarea de doze mai mici, mai frecvent.

Necesarul de insulină al pacienților care utilizează tratament pentru diabet zaharat de tip 1, poate fi redus după administrarea de Sandostatin. La pacienții fără diabet zaharat și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu rezerve de insulină parțial intacte, administrarea de Sandostatin poate avea ca rezultat creșteri post-prandiale ale glicemiei. Ca urmare, se recomandă monitorizarea toleranței la glucoză și a tratamentului antidiabetic.

Varice esofagiene

Deoarece, ulterior episoadelor de hemoragie a varicelor esofagiene, există un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat insulino-dependent sau de modificări ale necesarului de insulină la pacienții cu diabet zaharat preexistent, este obligatorie monitorizarea corespunzătoare a glicemiei.

Reacții la nivelul locului de administrare

Într-un studiu de toxicitate de 52 săptămâni efectuat la șobolan, predominant la masculi, s-a observat apariția de sarcoame la locul de injectare subcutanată, numai la cea mai mare doză administrată (de aproximativ 8 ori mai mare decât doza maximă administrată la om în funcție de suprafața corporală). Într-un studiu de toxicitate de 52 săptămâni efectuat la câine, nu s-au observat leziuni hiperplazice sau neoplazice la locul de injectare subcutanată. Nu s-a raportat formarea de tumori la locurile de injectare, la pacienții tratați cu Sandostatin timp de până la 15 ani. Toate datele disponibile până în prezent indică faptul că datele găsite la șobolan sunt specifice speciei și nu sunt semnificative pentru utilizarea medicamentului la om (vezi pct. 5.3).

Alimentație

La unii pacienți, octreotida poate influența absorbția lipidelor din dietă.

La unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu octreotidă s-au observat concentrații scăzute ale vitaminei B12 și rezultate anormale la testele Schilling. Se recomandă monitorizarea concentrației vitaminei B12 în timpul tratamentului cu Sandostatin la pacienții cu antecedente de privare de vitamină B12.

Funcția pancreatică

Insuficiența exocrină pancreatică (PEI) a fost observată la unii pacienți care au fost tratați cu octreotidă pentru tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Simptomele PEI pot include steatoree, scaune moi, balonare abdominală și pierdere în greutate. La pacienții simptomatici trebuie luate în considerare screening-ul și tratamentul adecvat pentru PEI, în conformitate cu ghidurile clinice.

Conținutul de sodiu

Sandostatin conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu sau medicamentelor care controlează echilibrul lichidelor și electroliților atunci când Sandostatin este administrat concomitent (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozelor de insulină și ale medicamentelor antidiabetice atunci când Sandostatin este administrat concomitent (vezi pct. 4.4).

S-a observat că Sandostatin reduce absorbția intestinală a ciclosporinei și o întârzie pe cea a cimetidinei.

Administrarea concomitentă de octreotidă și bromocriptină crește biodisponibilitatea bromocriptinei.

Date limitate publicate indică faptul că analogii de somatostatina pot scădea clearance-ul metabolic al compușilor cunoscuți ca fiind metabolizați prin intermediul enzimelor citocromului P450, care poate fi cauzat de supresia hormonului de creștere. Deoarece nu poate fi exclus faptul că octreotida poate avea acest efect, alte medicamente metabolizate în principal de către CYP3A4 și care au un indice terapeutic scăzut, trebuie utilizate cu precauție (de exemplu, chinidina, terfenadina).

Utilizarea concomitentă cu analogii radioactivi ai somatostatinei

Somatostatina și analogii săi, cum ar fi octreotida, se leagă competitiv de receptorii somatostatinei și pot interfera cu eficacitatea analogilor radioactivi ai somatostatinei.

Administrarea Sandostatin trebuie evitată cu 24 de ore înainte de administrarea oxodotreotidă de Lutetiu (¹⁷⁷Lu), un radiofarmaceutic care se leagă de receptorii somatostatinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea octreotidei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini), iar, la aproximativ o treime din cazuri, nu se cunosc rezultatele sarcinilor. Majoritatea raportărilor au fost primite după utilizarea de după punerea pe piață a octreotidei și peste 50% dintre sarcinile expuse au fost raportate la paciente cu acromegalie. Majoritatea femeilor au fost expuse la octreotidă în primul trimestru de sarcină, cu doze variind între 100-1200 micrograme/zi de Sandostatin s.c. sau 10-40 mg/lună de Sandostatin LAR. Au fost raportate anomalii congenitale la aproximativ 4% dintre sarcinile cu rezultat cunoscut. În aceste cazuri, nu se suspectează nicio relație cauzală cu octreotida.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Sandostatin în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă octreotida se elimină în laptele matern uman. Studiile la animale au evidențiat eliminarea octreotidei în laptele matern. Pacientele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Sandostatin.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă octreotida are efecte asupra fertilității umane. S-a identificat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi ai mamiferelor tratate în timpul sarcinii și alăptării. Cu toate acestea, octreotida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi și femele la doze de până la 1 mg/kg corp pe zi

(vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sandostatin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă amețeli, astenie/fatigabilitate sau cefalee în timpul tratamentului cu Sandostatin.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu octreotidă includ tulburări gastro-intestinale, tulburări ale sistemului nervos, tulburări hepatobiliare și tulburări metabolice și de nutriție.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice în care s-a administrat octreotidă au fost diaree, dureri abdominale, greață, flatulență, cefalee, colelitiază, hiperglicemie și constipație. Alte reacții adverse raportate frecvent au fost amețeli, durere localizată, sludge biliar, disfuncție tiroidiană (de exemplu, concentrație scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană [TSH], concentrație scăzută a hormonului T4 total și concentrație scăzută a fracției libere a hormonului T4), scaune moi, toleranța redusă la glucoză, vărsături, astenie și hipoglicemie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1, au fost acumulate din studiile clinice cu octreotidă:

Reacțiile adverse la medicament (Tabelul 1) sunt ordonate în funcție de frecvență, întâi cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament raportate în studiile clinice

Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, durere abdominală, greață, constipație, flatulență.
Frecvente:	Dispepsie, vărsături, balonare abdominală, steatoree, scaune moi, scaune decolorate.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee.
Frecvente:	Amețeli.
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, tulburare tiroidiană (de exemplu, TSH scăzut, total T4 scăzut și fracția liberă a hormonului T4 scăzută).
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Colelitiază.
Frecvente:	Colecistită, sludge biliar, hiperbilirubinemie.
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Hiperglicemie.
Frecvente:	Hipoglicemie, toleranța redusă la glucoză, anorexie.
Mai puțin frecvente:	Deshidratare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Reacții la nivelul locului de injectare.
Frecvente:	Astenie.
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, alopecie.
Tulburări respiratorii	
Frecvente:	Dispnee.
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Bradocardie
Mai puțin frecvente:	Tahicardie.

Date de după punerea pe piață

Sunt raportate voluntar și spontan reacțiile adverse prezentate în Tabelul 2. Nu este întotdeauna posibil să se stabilească cu certitudine frecvența acestora sau relația cauzală cu expunerea la medicament.

Tabelul 2 Reacții adverse la medicament derivate din raportări spontane

Tulburări ale sistemului circulator și limfatic
Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar
Anafilaxie, alergii/reacții de hipersensibilitate.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Urticarie
Tulburări hepatobiliare
Pancreatită acută, hepatită acută fără colestază, hepatită colestatică; colestază, icter, icter colestatic.
Tulburări cardiace
Aritmii.
Investigații diagnostice
Concentrații plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline, concentrații plasmatice crescute ale gamma glutamil transferazei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Vezica biliară și reacții asociate

S-a arătat că analogii de somatostatina inhibă contractilitatea vezicii biliare și reduc secreția de bilă, ceea ce poate duce la anomalii ale vezicii biliare sau nămoluri. Incidența formării calculilor biliari cu tratamentul cu Sandostatin se estimează a fi între 15 și 30%. Incidența în rândul populației generale (cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 ani) este de 5 până la 20%. Prezența calculilor biliari la pacienții tratați cu Sandostatin este în mare parte asimptomatică; calculii simptomatici trebuie tratați fie prin terapie de dizolvare cu acizi biliari, fie prin chirurgie.

Tulburări gastro-intestinale

În cazuri rare, reacțiile adverse gastro-intestinale pot simula obstrucția intestinală acută, cu distensie abdominală progresivă, dureri epigastrice severe, sensibilitate și apărare abdominală.

Se cunoaște faptul că frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale scade în timp odată cu continuarea tratamentului.

Riscul apariției reacțiilor adverse gastro-intestinale poate fi redus prin evitarea meselor în apropierea momentului administrării injecției subcutanate cu Sandostatin, și anume prin injectarea medicamentului între mese sau înainte de a merge la culcare.

Hipersensibilitate și reacții anafilactice

Au fost raportate reacții alergice și hipersensibilitate în timpul perioadei de după punerea pe piață.

Când acestea apar, ele afectează în cea mai mare parte pielea, rareori cavitatea bucală și căile respiratorii. S-au raportat cazuri izolate de șoc anafilactic.

Reacții la locul injectării

Reacțiile adverse la locul injectării s.c., inclusiv durere, senzație de înțepături, furnicături sau arsură, cu hiperemie și edem, rar durează mai mult de 15 minute. Disconfortul local poate fi redus permițând soluției injectabile să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare sau injectând un volum mai mic utilizând o soluție mai concentrată.

Tulburări metabolice și de nutriție

Deși excreția fecală de grăsimi poate crește, până în prezent nu există dovada că tratamentul de lungă durată cu octreotidă a dus la deficiențe nutriționale prin malabsorbție.

Enzime pancreatice

În cazuri foarte rare, s-a raportat pancreatită acută în primele ore sau zile ale tratamentului cu Sandostatin s.c. și a dispărut prin întreruperea administrării medicamentului. În plus, s-a raportat pancreatita indusă de colelitiază la pacienții care utilizează tratament de lungă durată cu Sandostatin s.c..

Tulburări cardiace

Bradicardia este o reacție adversă obișnuită cu analogii de somatostatina
S-au observat, atât la pacienții cu acromegalie, cât și la cei cu sindrom carcinoid, modificări ale EKG, cum sunt prelungirea intervalului QT, deplasări ale axelor, repolarizare precoce, diferență de potențial scăzută, tranziție R/S, progresie precoce a undelor R și modificări nespecifice ale undelor ST-T. Nu a fost stabilită relația dintre aceste evenimente și acetatul de octreotidă deoarece mulți dintre acești pacienți au afecțiuni cardiace pre-existente (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenia

Trombocitopenia a fost raportată în timpul experienței după punerea pe piață, în special în timpul tratamentului cu Sandostatin (i.v.) la pacienții cu ciroză hepatică. Acest lucru este reversibil după întreruperea tratamentului

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

A fost raportat un număr limitat de supradozaje accidentale cu Sandostatin la adulți și copii. La adulți, dozele au variat între 2400 și 6000 micrograme/zi, administrate prin perfuzie continuă (100-250 micrograme/oră) sau subcutanat (1500 micrograme de trei ori pe zi). Reacțiile adverse raportate au fost aritmii, hipotensiune arterială, stop cardiac, hipoxie cerebrală, pancreatită, steatoză hepatică, diaree, slăbiciune, letargie, pierdere în greutate, hepatomegalie și acidoză lactică. Au fost raportate blocuri atrioventriculare (inclusiv bloc atrioventricular complet) la pacienții tratați cu 100 micrograme/oră perfuzie continuă și/sau octreotidă intravenos în bolus (50 micrograme în bolus urmat de 50 micrograme/oră perfuzie continuă).

La copii, dozele au variat între 50 și 3000 micrograme/zi administrate prin perfuzie continuă (2,1-500 micrograme/oră) sau subcutanat (50-100 micrograme). Singura reacție adversă raportată a fost hiperglicemie ușoară.

Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat Sandostatin în doze de 3000-30000 micrograme/zi în doze divizate, administrate subcutanat.

Tratamentul supradozajului este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Somatostatina și substanțe analoge, codul ATC: H01CB02

Octreotida este un derivat octapeptidic sintetic al somatostatinei naturale, cu efecte farmacologice similare, dar cu durată de acțiune considerabil mai lungă. Inhibă secreția patologic crescută a hormonului de creștere (GH) și a peptidelor și serotoninei produse de către sistemul endocrin GEP.

La animale, octreotida este un inhibitor al eliberării hormonului de creștere, al glucagonului și al insulinei, mai puternic decât somatostatina, cu o mai mare selectivitate pentru suprimarea hormonului de creștere și glucagonului.

La subiecții sănătoși, s-a dovedit că Sandostatin inhibă:

- eliberarea hormonului de creștere (GH) stimulată de arginină, efort fizic și hipoglicemie provocată de insulină,
- eliberarea postprandială de insulină, glucagon, gastrină, alte peptide ale sistemului endocrin GEP și eliberarea de insulină și glucagon stimulată de arginină,
- eliberarea de hormon stimulator al tiroidei (TSH) stimulată de hormonul care eliberează tireotropina (TRH).

Spre deosebire de somatostatina, octreotida inhibă secreția GH preferențial față de insulină și administrarea de octreotidă nu este urmată de un efect de rebound de hipersecreție hormonală (adică a GH la pacienții cu acromegalie).

La pacienții cu acromegalie, Sandostatin scade concentrațiile plasmatice ale GH și IGF-1. La până la 90% dintre pacienți se remarcă o reducere a GH de 50%, sau peste, iar la circa jumătate din cazuri se poate obține o reducere a GH plasmatic < 5 ng/ml. La majoritatea pacienților, Sandostatin reduce simțitor simptomele clinice ale bolii, cum sunt: cefalee, edem cutanat și al țesuturilor moi, hiperhidroză, artralgi, parestezii. La pacienții cu adenom hipofizar mare tratamentul cu Sandostatin poate avea ca rezultat o oarecare scădere în volum a țesutului tumoral.

La pacienții cu tumori funcționale ale sistemului endocrin GEP, Sandostatin, datorită efectelor endocrine diverse, modifică diferite caracteristici clinice. Apare o ameliorare clinică și beneficiu simptomatic la pacienții care încă prezintă simptome legate de tumorile lor, în ciuda tratamentelor anterioare care pot include intervenții chirurgicale, embolizare arterială hepatică și diverse chimioterapice, de exemplu streptozocină și 5-fluorouracil.

Efectele Sandostatin în diferite tipuri de tumori sunt următoarele

Tumori carcinoide

Administrarea de Sandostatin poate avea ca rezultat ameliorarea simptomelor, în special a eritemului facial și a diareei. În multe cazuri, apare și o scădere a serotoninei plasmatice și reducerea excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic.

VIPoame

Caracteristica biochimică a acestor tumori este supraproducția de peptid intestinal vasoactiv (VIP). În

majoritatea cazurilor, administrarea de Sandostatin are ca rezultat ameliorarea diareei secretorii severe caracteristice acestor cazuri, cu o ameliorare evidentă a calității vieții. Apare, de asemenea, o ameliorare a anomaliilor electrolitice asociate, de exemplu hipopotasemie, permițând întreruperea suplimentării hidroelectrolitice enterale și parenterale. La unii pacienți, tomografia computerizată sugerează o încetinire sau oprire a progresiei tumorii sau chiar reducerea volumului tumorii, în special a metastazelor hepatice. Ameliorarea clinică este, de obicei, însoțită de o reducere a concentrațiilor plasmatiche de VIP, care pot scădea până la încadrare în limitele normale.

Glucagonoame

Administrarea de Sandostatin are ca rezultat, în majoritatea cazurilor ameliorarea substanțială a eritemului necrolitic migrator caracteristic. Efectul Sandostatin asupra diabetului zaharat ușor, asociat frecvent, nu este semnificativ și, în general, nu are ca rezultat reducerea nevoii de insulină sau hipoglicemiantelor orale. Sandostatin produce la pacienții afectați ameliorarea diareei și creșterea în greutate. Deși administrarea de Sandostatin duce adesea la o reducere imediată a concentrațiilor plasmatiche de glucagon, în general, această reducere nu se menține pe o perioadă lungă de tratament, în ciuda unei continue ameliorări simptomatice.

Gastrinoame/Sindrom Zollinger-Ellison

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante selective ale receptorilor H₂ ține sub control hipersecreția gastrică, în general. Cu toate acestea, este posibil ca diareea, care este un simptom predominant, să nu fie ameliorată de administrarea de inhibitori ai pompei de protoni sau de medicamente care blochează receptorii H₂. Sandostatin poate contribui la scăderea în continuare a hipersecreției de acid gastric și la ameliorarea simptomelor, inclusiv diaree, deoarece, la unii pacienți, asigură supresia concentrațiilor plasmatiche crescute ale gastrinei.

Insulinoame

Administrarea de Sandostatin produce o scădere a insulinei imunoreactive în circulație, care poate fi, cu toate acestea, de scurtă durată (circa 2 ore). La pacienții cu tumori operabile, Sandostatin poate determina restabilirea și menținerea preoperatorie a glicemiei normale. La pacienții cu tumori neoperabile benigne sau maligne, controlul glicemiei poate fi ameliorat, fără o reducere susținută și concomitentă a concentrațiilor de insulină în circulație.

Complicații secundare chirurgiei pancreasului

La pacienții supuși chirurgiei pancreatice, administrarea pre- și postoperatorie de Sandostatin scade incidența complicațiilor postoperatorii caracteristice (de exemplu fistule, abcese pancreatice și septicemie consecutivă, pancreatită acută postoperatorie).

Varice gastro-esofagiene care sângerează

La pacienții care prezintă hemoragii ale varicelor gastro-esofagiene din cauza cirozei hepatice, administrarea de Sandostatin în asocieră cu tratamentul specific (de exemplu, scleroterapia) este asociată cu un control mai bun al hemoragiei și al eventualelor recăderi precoce, reducerea necesarului de transfuzie și îmbunătățirea ratei de supraviețuire după 5 zile. Deoarece modul precis de acțiune al Sandostatin nu a fost complet elucidat, se presupune că Sandostatin reduce fluxul sanguin splanhnic prin inhibarea hormonilor vasoactivi (de exemplu, VIP, glucagon).

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

Efectele tratamentului cu Sandostatin au fost observate prospectiv la 21 pacienți și centralizate împreună cu o serie de 37 cazuri publicate. În rândul celor 42 pacienți cu date biochimice evaluabile, 81% dintre pacienți (n=34) au avut rezultate satisfăcătoare (o reducere de minimum 50% a TSH și o reducere substanțială a hormonilor tiroidieni), în timp ce 67% (n=28) au prezentat normalizarea TSH și a hormonilor tiroidieni. La acești pacienți, răspunsul a fost menținut pe întreaga durată a

tratamentului (până la 61 luni, în medie, 15,7 luni).

În ceea ce privește simptomele clinice, a fost raportată o evoluție favorabilă clară la 19 dintre 32 pacienți cu hipertiroidism clinic. A fost observată o reducere mai mare de 20% a volumului adenomului la 11 cazuri (41%), cu o reducere mai mare de 50% în 4 cazuri (15%). Cea mai rapidă reducere a fost raportată după 14 zile de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectare subcutanată, Sandostatin este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatică maxime sunt atinse în interval de 30 minute.

Distribuție

Volumul de distribuție este de 0,27 l/kg, iar clearance-ul total este de 160 ml/min. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 65%. Cantitatea de Sandostatin legată de celulele sanguine este neglijabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea subcutanată este de 100 minute. După injectare intravenoasă, eliminarea are loc bifazic, cu perioade de înjumătățire plasmatică de 10 și 90 de minute. Cea mai mare parte a peptidei este eliminată prin materiile fecale, în timp ce aproximativ 32% este excretată nemodificată pe cale urinară.

Grupe speciale de pacienți

Diminuarea funcției renale nu afectează expunerea totală la octreotidă (ASC) administrată ca injecție subcutanată.

Capacitatea de eliminare poate fi redusă la pacienți cu ciroză hepatică, dar nu la pacienți cu steatoză hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută și toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat aspecte specifice de siguranță pentru om.

Studiile privind funcția de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene, embriofetale sau alte efecte asupra funcției de reproducere, cauzate de octreotidă administrată parenteral în doze de până la 1 mg/kg și zi. S-a observat o anumită întârziere a dezvoltării fiziologice la puii de șobolan, întârziere care a fost tranzitorie și atribuită inhibării GH cauzate de activitatea farmacodinamică excesivă (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii specifice la puii de șobolan. În studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală, s-au observat o dezvoltare și maturizare întârziate la puii F1 ai femelelor cărora li s-a administrat octreotidă în perioada de gestație și alăptare. S-a observat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi F1, cu toate acestea, fertilitatea puilor masculi F1 afectați a rămas normală. Astfel, observațiile de mai sus au fost tranzitorii și considerate o consecință a inhibării GH.

Carcinogenitate/toxicitate cronică

La șobolanii cărora li s-a administrat acetat de octreotidă în doze zilnice de până la 1,25 mg/kg corp, au fost observate fibrosarcoame, cu precădere, la un număr de masculi, la locul de injectare, după 52,

104 și 113/116 săptămâni. De asemenea, au apărut tumori locale la șobolanii de control, cu toate acestea, dezvoltarea acestor tumori a fost atribuită fibroplaziei determinate de efectele iritante susținute de la locurile de injectare, intensificate de acidul lactic/manitol. Această reacție tisulară nespecifică pare să fie caracteristică șobolanilor. Nu au fost observate leziuni neoplazice la șoarecii cărora li s-au administrat injecții subcutanate zilnice cu octreotidă, la doze de până la 2 mg/kg, timp de 98 săptămâni, sau la câinii tratați cu doze zilnice subcutanate de medicament timp de 52 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid lactic,
Manitol (E421),
Hidrogenocarbonat de sodiu,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Acetatul de octreotidă nu este stabil în soluțiile TPN (Alimentație Parenterală Totală).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Produsul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.
Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
Fiolele pot fi păstrate la temperaturi sub 30°C, dar nu mai mult de 2 săptămâni.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă incoloră, tip I, având două inele colorate, unul albastru și unul verde, cu un punct de rupere, conținând soluție limpede, incoloră.
Fiecare fiolă este ambalată într-un suport de carton introdus în ambalajul secundar.

Cutie cu 3, 5, 6, 10, 20 și 50 fiole din sticlă incoloră a câte 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.
Ambalaj multiplu de 10 cutii, fiecare cutie conținând câte 3 fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Fiolele sunt destinate pentru utilizare unică; trebuie deschise doar înaintea administrării și orice cantitate rămasă neutilizată trebuie aruncată în mod corespunzător.

Administrarea subcutanată

Pacienții care își administrează singuri medicamentul prin injecție subcutanată trebuie să primească indicații precise de la medic sau asistenta medicală. Pentru a reduce disconfortul local, se recomandă ca soluția să fie la temperatura camerei înainte de a fi injectată. Se vor evita mai multe injecții la intervale scurte în același loc.

Administrare intravenoasă

Medicamentele ce trebuie administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru a observa eventualele modificări de culoare sau formare de particule înainte de administrare. Pentru perfuzia intravenoasă produsul trebuie diluat înainte de administrare. Sandostatin (acetat de octreotidă) este stabil din punct de vedere fizic și chimic timp de 24 ore în soluții sterile de ser fiziologic sau în soluții sterile apoase de dextroză (glucoză) 5%. Cu toate acestea, deoarece Sandostatin poate afecta homeostazia glucozei, se recomandă să fie utilizate doar soluțiile saline și nu cele de dextroză. Soluțiile diluate sunt stabile din punct de vedere fizic și chimic cel puțin 24 ore la temperaturi sub 25°C. Din punct de vedere microbiologic, este de preferat ca soluțiile diluate să fie utilizate imediat. Dacă soluția nu este utilizată imediat, utilizatorul este responsabil pentru durata și condițiile de păstrare înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg,
Germany

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4756/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul A.N.M.D.M.R. (www.anm.ro).