

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SANDOSTATIN 100 mikrogramov/1 ml injekčný/infúzny roztok  
SANDOSTATIN 500 mikrogramov/1 ml injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka s objemom 1 ml obsahuje 100 mikrogramov oktreotidu (ako oktreotid acetát)  
Jedna ampulka s objemom 1 ml obsahuje 500 mikrogramov oktreotidu (ako oktreotid acetát)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická kontrola a zníženie plazmatických hladín rastového hormónu (STH) a somatomedínu C (IGF-1) u pacientov s akromegáliou, nedostatočne zvládnutou chirurgickým výkonom alebo rádioterapiou. Sandostatin je indikovaný aj u pacientov s akromegáliou, ktorí sa nemôžu alebo nechcú podrobiť chirurgickému výkonu, alebo v medziobdobí, kým sa plne prejaví účinok rádioterapie.

Zmiernenie príznakov spojených s funkčnými gastroenteropankreatickými (GEP) endokrinnými nádormi, napr. karcinoidové nádory s príznakmi karcinoidového syndrómu (pozri časť 5.1).

Sandostatin nie je liekom na protinádorovú liečbu a u týchto pacientov nepôsobí kuratívne.

Prevenca komplikácií po operácii pankreasu.

Okamžité opatrenie na zastavenie krvácania a zabránenie opätovného krvácania z gastroezofageálnych varixov u pacientov s cirhózou pečene. Sandostatin sa má podať v spojení so špecifickou liečbou, ako je endoskopická skleroterapia.

Liečba adeonómov hypofýzy vylučujúcich TSH:

- ak nedošlo k normalizácii sekrécie po chirurgickom zákroku a/alebo rádioterapii;
- u pacientov, u ktorých je chirurgický zákrok nevhodný;
- u ožarovaných pacientov, kým sa prejaví účinok rádioterapie.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### *Akromegália*

Začiatková dávka je 0,05 – 0,1 mg podkožnou (s.c.) injekciou každých 8 alebo 12 hodín. Dávkovanie sa má upraviť na základe hladín STH a IGF-1, stanovovaných každý mesiac (cieľ: STH < 2,5 ng/ml, IGF-1 v rozmedzí normálnych referenčných hodnôt), klinických príznakov a znášanlivosti. U väčšiny pacientov je optimálna denná dávka 0,3 mg. Nemá sa prekročiť maximálna denná dávka 1,5 mg. U pacientov s ustáleným dávkovaním Sandostatinu sa má STH a IGF-1 stanoviť každých 6 mesiacov.

Ak sa v priebehu 3 mesiacov od začatia liečby Sandostatinom nedosiahne relevantné zníženie hladín STH a zlepšenie klinických príznakov, liečba sa má ukončiť.

#### *Gastroenteropankreatické endokrinné nádory*

Začiatková dávka je 0,05 mg s.c. injekciou jeden alebo dvakrát denne. V závislosti od klinickej odpovede, účinku na hladiny hormónov vylučovaných nádorom (v prípade karcinoidných nádorov na vylučovanie 5-hydroxyindolactovej kyseliny močom) a znášanlivosti sa môže dávkovanie postupne zvýšiť na 0,1 až 0,2 mg trikrát denne. Výnimočne môžu byť potrebné vyššie dávky. Udržiavacie dávky sa majú individuálne prispôsobiť.

Ak sa pri karcinoidových nádoroch nedosiahne priaznivá odpoveď počas jedného týždňa liečby Sandostatinom v najvyššej znášanej dávke, v liečbe sa nemá pokračovať.

#### *Komplikácie po operácii pankreasu*

Podáva sa 0,1 mg s.c. injekciou trikrát denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní, so začiatkom v deň operácie, minimálne 1 hodinu pred laparotómiou.

#### *Krvácanie z gastroezofageálnych varixov*

25 µg/hod počas 5 dní kontinuálnou i.v. infúziou. Sandostatin možno použiť vo fyziologickom roztoku.

Pacienti s cirhózou pečene s krvácaním z gastroezofageálnych varixov dobre znášali Sandostatin podávaný kontinuálnou i.v. infúziou v dávkach až do 50 µg/hod počas 5 dní (pozri časť 4.9).

#### *Liečba adenómov hypofýzy vylučujúcich TSH*

Všeobecne najúčinnjšia dávka je 100 µg trikrát denne formou s.c. injekcie. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede TSH a hormónov štítnej žľazy. Na vyhodnotenie účinnosti je potrebných minimálne 5 dní liečby.

#### *Použitie u starších pacientov*

U starších pacientov liečených Sandostatinom sa nedokázala znížená znášanlivosť alebo potreba meniť dávkovanie.

#### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti s použitím Sandostatinu u detí sú obmedzené.

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s cirhózou pečene sa môže predĺžiť polčas liečiva, čo si vyžiada úpravu udržiavacieho dávkovania.

### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek neovplyvnila celkovú expozíciu (AUC) oktretidu podaného s.c. injekciou, preto nie je potrebná úprava dávkovania Sandostatínu.

### Spôsob podávania

Sandostatin môže byť podávaný priamo subkutánnou injekciou (s.c.) alebo intravenóznou infúziou (i.v.) po zriedení. Ďalšie pokyny o zaobchádzaní a pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Všeobecné

Pretože nádory hypofýzy, ktoré vylučujú STH, sa môžu niekedy zväčšovať a spôsobiť vážne komplikácie (napr. poruchy zorného poľa), je dôležité, aby boli všetci pacienti starostlivo sledovaní. Ak sa objavia príznaky zväčšovania nádoru, majú sa zvažovať iné liečebné postupy.

Terapeutický prínos zníženia hladín rastového hormónu (STH) a normalizácie koncentrácie rastového faktora podobného inzulínu 1 (IGF-1) u pacientok s akromegáliou môže prípadne obnoviť plodnosť. Ak je to potrebné, má sa pacientkam, ktoré môžu otehotnieť, odporučiť počas liečby oktretidom používanie vhodnej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Pri dlhodobej liečbe oktretidom sa má u pacientov sledovať funkcia štítnej žľazy.

Počas liečby oktretidom sa má sledovať funkcia pečene.

### Kardiovaskulárne udalosti

Boli hlásené časté prípady bradykardie. Môže byť potrebné upraviť dávky liekov ako sú betablokátory, blokátory kalciových kanálov alebo látok regulujúcich rovnováhu tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.5).

Atrioventrikulárne blokády (vrátane úplnej atrioventrikulárnej blokády) boli hlásené u pacientov, ktorí kontinuálnou infúziou dostávali vysoké dávky oktretidu (100 mikrogramov/hodinu) a u pacientov, ktorí dostali oktretid intravenózne vo forme bolusu (50 mikrogramov vo forme bolusu, po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia 50 mikrogramov/hodinu). Preto sa nemá prekročiť maximálna dávka 50 mikrogramov/hodinu (pozri časť 4.2). Pacienti, ktorí intravenózne dostávajú vysoké dávky oktretidu, majú byť pod príslušným kardiologickým dohľadom.

### Žlčník a súvisiace udalosti

Cholelitiáza je veľmi častou udalosťou vyskytujúcou sa počas liečby Sandostatinom a môže byť spojená s cholecystitídou a dilatáciou žlčovodov (pozri časť 4.8). Okrem toho boli u pacientov užívajúcich Sandostatin po jeho uvedení na trh hlásené prípady cholangitídy ako komplikácia cholelitiázy. Odporúča sa vykonať ultrazvukové vyšetrenie žlčníka pred liečbou a počas liečby Sandostatinom pravidelne v intervaloch asi 6-12 mesiacov.

### GEP endokrinné nádory

Počas liečby GEP endokrinných nádorov v zriedkavých prípadoch môže náhle prestať priaznivý účinok Sandostatínu na príznaky a dôjsť k prudkej recidíve závažných prejavov. Ak sa liečba zastaví, príznaky sa môžu zhoršiť alebo recidivovať.

### Metabolizmus glukózy

Keďže Sandostatin má tlmivý účinok na STH, glukagón a inzulín, môže ovplyvniť reguláciu glukózy. Môže sa zhoršiť postprandiálna tolerancia glukózy a v niektorých prípadoch môže vzniknúť stav trvalej hyperglykémie ako následok dlhodobého podávania. Hlásená bola aj hypoglykémia.

U pacientov s inzulínómami môže oktreotid vzhľadom na relatívne účinnejšie tmenie sekrécie STH a glukagónu ako sekrécie inzulínu a vzhľadom na kratšie trvanie tlmivého účinku na sekréciu inzulínu prehĺbiť hypoglykémiu a predĺžiť jej trvanie. Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní na začiatku liečby Sandostatinom a pri každej zmene dávkovania. Výrazné výkyvy koncentrácie glukózy v krvi možno pravdepodobne znížiť častejším podávaním menších dávok.

Potreba inzulínu u pacientov liečených na diabetes mellitus typu I sa môže podávaním Sandostatínu znížiť. U nediabetických pacientov a u pacientov s diabetes mellitus typu II s čiastočne zachovanými rezervami inzulínu môže mať podanie Sandostatínu za následok postprandiálne zvýšenie glykémie. Preto sa odporúča sledovať glukózovú toleranciu a liečbu diabetu.

### Gastroezofageálne varixy

Pretože sa po krvácaní z gastroezofageálnych varixov zvyšuje riziko vzniku inzulín-dependentného diabetu, alebo sa mení potreba inzulínu u pacientov, ktorí už majú diabetes, je potrebné primerane sledovať hladiny glukózy v krvi.

### Reakcie v mieste podania

V štúdiu toxicity na potkanoch trvajúcej 52 týždňov sa len pri najvyšších dávkach (asi 8-násobku maximálnej dávky u človeka podľa plochy povrchu tela) pozorovali, prevažne u samcov, sarkómy v mieste podania s.c. injekcií. Žiadne hyperplastické alebo neoplastické lézie sa nevyskytli v mieste podania s.c. injekcií v štúdiu toxicity na psoch trvajúcej 52 týždňov. U pacientov, ktorí sa liečili Sandostatinom až do 15 rokov nebol hlásený vznik nádorov v mieste podania. Všetky informácie dostupné v súčasnosti naznačujú, že nálezy u potkanov sú druhovo špecifické a nie sú významné pre používanie lieku u človeka (pozri časť 5.3).

### Výživa

Oktreotid môže u niektorých pacientov ovplyvniť absorpciu tukov z potravy.

U niektorých pacientov, liečených oktreotidom sa pozorovali znížené hladiny vitamínu B12 a abnormálne hodnoty Schillingových testov. U pacientov, ktorí majú v anamnéze nedostatok vitamínu B12, sa počas liečby Sandostatinom odporúča sledovať hladiny vitamínu B12.

### Funkcia pankreasu

U niektorých pacientov liečených oktreotidom pri gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádoroch bola pozorovaná exokrinná pankreatická insuficiencia (pancreatic exocrine insufficiency, PEI).

K príznakom PEI môže patriť steatorea, riedka stolica, nadúvanie brucha a úbytok hmotnosti. U symptomatických pacientov sa má zvážiť vyšetrenie a vhodná liečba PEI podľa klinických usmernení.

#### Obsah sodíka

Sandostatin obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Keď sa Sandostatin podáva súčasne s betablokátormi, blokátormi kalciového kanála, alebo látkami, ktoré regulujú rovnováhu tekutín a elektrolytov, môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov (pozri časť 4.4).

Keď sa Sandostatin podáva súčasne s inzulínom a antidiabetikami, môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov (pozri časť 4.4).

Zistilo sa, že Sandostatin znižuje črevnú absorpciu cyklosporínu a spomaľuje absorpciu cimetidínu.

Súčasné podanie oktreotidu a bromokriptínu zvyšuje biologickú dostupnosť bromokriptínu.

Malý počet publikovaných údajov naznačuje, že analógy somatostatínu môžu znížiť metabolický klírens zlúčenín, o ktorých je známe, že sa metabolizujú enzýmami cytochrómu P450, čo môže byť dôsledkom tlmenia rastového hormónu. Pretože sa nedá vylúčiť, že oktreotid môže mať tento účinok, je potrebné postupovať opatrne pri použití iných liečiv, ktoré sú metabolizované hlavne CYP3A4 a ktoré majú malý terapeutický index (napr. chinidín, terfenadín).

Súbežné použitie s analógmi rádioaktívneho somatostatínu

Somatostatín a jeho analógy, ako je oktreotid, sa kompetitívne viažu na somatostatínové receptory a môžu interferovať s účinnosťou analógov rádioaktívneho somatostatínu.

Podaniu Sandostatinu sa treba vyhnúť 24 hodín pred podaním oxodotreotidu lutécia  $^{177}\text{Lu}$ , ktorý má rádiofarmaceutickú väzbu na somatostatínové receptory.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití oktreotidu u gravidných žien a približne v tretine prípadov nie sú známe výsledky gravidity. Väčšina hlásení bola prijatá po uvedení oktreotidu na trh a viac ako 50 % gravidít vystavených oktreotidu bolo u pacientok s akromegáliou. Väčšina žien bola vystavená oktreotidu počas prvého trimestra gravidity v dávkach v rozpätí 100-1200  $\mu\text{g}$  Sandostatinu s.c. denne alebo 10-40 mg Sandostatinu LAR mesačne. Vrodené anomálie sa zaznamenali v 4 % gravidít so známym výsledkom. V uvedených prípadoch nie je podozrenie na príčinnú súvislosť s oktreotidom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa používaniu Sandostatinu počas gravidity (pozri časť 4.4).

## Dojčenie

Nie je známe, či sa oktreotid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie oktreotidu do materského mlieka. Pacientky počas liečby Sandostatínom nemajú dojčiť.

## Fertilita

Nie je známe, či má oktreotid vplyv na fertilitu u ľudí. U samčích mláďat, ktorých matkám bol počas tehotenstva a laktácie podávaný oktreotid, sa pozoroval oneskorený zostup semenníkov. U potkaních samcov a samíc však oktreotid nepoškodil fertilitu v dávkach do 1 mg/kg telesnej hmotnosti denne (pozri časť 5.3).

## **4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sandostatin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov opatrní, ak budú počas liečby Sandostatínom pociťovať závrat, asténiu/únavu alebo bolesť hlavy.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas liečby oktreotidom zahŕňajú gastrointestinálne poruchy, poruchy nervového systému, pečene a žlčových ciest a poruchy metabolizmu a výživy.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach, v ktorých sa podával oktreotid, boli hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia, bolesť hlavy, vznik žlčových kameňov, hyperglykémia a zápcha. Ďalšie často hlásené nežiaduce reakcie boli závraty, lokalizovaná bolesť, žlčové blato, porucha funkcie štítnej žľazy (napr. pokles hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu [TSH], pokles celkového T4 a pokles voľného T4), riedka stolica, zhoršená glukózová tolerancia, vracanie, asténa a hypoglykémia.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek, zhrnuté v Tabuľke 1, sa zozbierali z klinických štúdií s oktreotidom:

Nežiaduce reakcie na liek (Tabuľka 1) sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie sa vyskytujúce ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), vrátane ojedinelých hlásení. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

### **Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických štúdiách**

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	Hnačka, bolesť brucha, nauzea, zápcha, flatulencia.
Časté:	Dyspepsia, vracanie, nadúvanie, steatorea, riedka stolica, zmena farby stolice.
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy.
Časté:	Závraty.

<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Časté:	Hypotyroidizmus, porucha štítnej žľazy (napr. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles voľného T4).
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Veľmi časté:	Žlčové kamene.
Časté:	Cholecystitída, žlčové blato, hyperbilirubinémia.
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Hyperglykémia.
Časté:	Hypoglykémia, zhoršená glukózová tolerancia, anorexia.
Menej časté:	Dehydratácia.
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	Reakcie v mieste podania injekcie.
Časté:	Asténia.
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	Zvýšené hladiny aminotransferáz.
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Pruritus, vyrážky, alopecia.
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté:	Dyspnoe.
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté:	Bradykardia.
Menej časté:	Tachykardia.

Po uvedení na trh

Spontánne hlásené nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 2 sú hlásené dobrovoľne a nie je pri nich vždy možné spoľahlivo stanoviť frekvenciu alebo príčinnú súvislosť s expozíciou lieku.

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek pochádzajúce zo spontánnych hlásení**

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>
Trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>
Anafylaxia, alergické reakcie/reakcie z precitlivenosti.
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>
Urtikária.
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>
Akútna pankreatitída, akútna hepatitída bez cholestázy, cholestatická hepatitída, cholestáza, žltáčka, cholestatická žltáčka.
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>
Arytmie.
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>
Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy, zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy.

Popis vybraných nežiaducich reakcií*Reakcie spojené so žľazníkom*

Bolo preukázané, že somatostatínové analógy inhibujú kontraktilitu žľazníka a znižujú sekréciu žlče, čo môže viesť k žľazníkovým abnormalitám alebo kalu. Vznik žlčových kameňov bol hlásený u 15 až 30 % pacientov dlhodobo používajúcich subkutánnu formu Sandostatínu. Incidencia v celkovej populácii (vo

veku 40 až 60 rokov) je 5 až 20 %. Ak dôjde k vzniku žlčových kameňov, zvyčajne sú asymptomatické; kamene spôsobujúce príznaky sa majú liečiť buď rozpúšťaním žlčovými kyselinami alebo chirurgicky.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

V zriedkavých prípadoch môžu gastrointestinálne účinky pripomínať akútnu nepriechodnosť čriev s postupujúcim rozpätím brucha, silnou bolesťou v epigastriu, pohmatovou citlivosťou brušnej steny a s reflexným napínaním svalstva pri pohmate brucha.

Frekvencia gastrointestinálnych nežiaducich udalostí sa pri pokračujúcej liečbe časom znižuje.

Výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov sa môže zmierniť obmedzením príjmu jedla v čase podávania Sandostatínu s.c., t.j. podávaním medzi jedlami alebo večer pri ukladaní do postele.

#### *Reakcie z precitlivenosti a anafylaktické reakcie*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie z precitlivenosti a alergické reakcie. Ak dôjde k ich výskytu, najčastejšie postihujú kožu, zriedkavo ústa a dýchacie cesty. Hlásené boli aj ojedinelé prípady anafylaktického šoku.

#### *Reakcie v mieste vpichu*

Bolesť alebo štipanie, tŕpnutie alebo pálenie v mieste podania s.c. injekcie so začervenaním a opuchom zriedkavo trvajú dlhšie ako 15 minút. Nepríjemné pocity sa môžu zmierniť tým, že sa roztok pred podaním nechá zohriať na teplotu miestnosti alebo podaním menšieho objemu s koncentrovanejším roztokom.

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Aj keď sa merané vylučovanie tukov v stolici môže zvýšiť, dosiaľ sa nedokázalo, že by dlhodobá liečba oktreotidom viedla k nedostatočnej výžive následkom nedostatočnej absorpcie.

#### *Pankreatické enzýmy*

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa zaznamenala počas prvých hodín alebo dní liečby s.c. Sandostatínom akútna pankreatitída, ktorá ustúpila po vysadení lieku. Okrem toho sa u pacientov dlhodobo liečených Sandostatínom s.c. zaznamenala pankreatitída spôsobená žlčovými kameňmi.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Bradykardia je pri somatostatínových analógoch častou nežiaducou reakciou. U pacientov s akromegáliou aj u pacientov s karcinoidovým syndrómom sa pozorovali zmeny na EKG, ako predĺženie QT intervalu, posuny osi, včasná repolarizácia, nízka voltáž, prechod R/S, včasná progresia kmitu R a nešpecifické zmeny ST-T vlny. Súvislosť medzi týmito udalosťami a oktreotidacetátom nie je preukázaná, pretože mnohí z týchto pacientov majú základné ochorenie srdca (pozri časť 4.4).

#### *Trombocytopenia*

Po uvedení lieku na trh bola hlásená trombocytopenia, najmä počas intravenózneho liečby Sandostatínom u pacientov s cirhózou pečene. Táto porucha je po ukončení liečby reverzibilná.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.



## 4.9 Predávkovanie

Zaznamenal sa obmedzený počet náhodných predávkovaní Sandostatínom u detí a dospelých. U dospelých boli dávky v rozmedzí 2 400 – 6 000 µg/deň podané kontinuálnou infúziou (100 – 250 µg/hod) alebo subkutánne (1 000 µg trikrát denne). Hlásené nežiaduce udalosti zahŕňali arytmii, hypotenziu, zastavenie srdca, hypoxiu mozgu, pankreatitídu, hepatickú steatózu, hnačku, slabosť, letargiu, pokles telesnej hmotnosti, hepatomegáliu a laktátovú acidózu.

Atrioventrikulárne blokády (vrátane úplnej atrioventrikulárnej blokády) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali oktreotid kontinuálnu infúziu 100 mikrogramov/hodinu a/alebo intravenózne vo forme bolusu (50 mikrogramov vo forme bolusu, po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia 50 mikrogramov/hodinu). U detí boli dávky v rozmedzí 50 – 3 000 µg/deň podané kontinuálnou infúziou (2,1 – 500 µg/hod) alebo subkutánne (50 – 100 µg). Jedinou hlásenou nežiaducou udalosťou bola mierna hyperglykémia.

U pacientov s karcinómami, ktorí dostávali subkutánne dávky Sandostatínu 3 000 – 30 000 µg/deň rozdelené na čiastkové dávky, sa nezaznamenali žiadne neočakávané nežiaduce udalosti.

Liečba predávkovania je symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, Somatostatín a analógy, ATC kód: H01CB02

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát prirodzene sa vyskytujúceho somatostatínu s podobnými farmakologickými účinkami, ale podstatne dlhším trvaním účinku. Tlmí patologicky zvýšenú sekréciu rastového hormónu (STH) a peptidov a serotonínu tvorených v gastroenteropankreatickom (GEP) endokrinnom systéme.

U zvierat je oktreotid v porovnaní so somatostatínom účinnejší inhibítor uvoľňovania STH, glukagónu a inzulínu a má vyššiu selektivitu pre tlmenie STH a glukagónu.

U zdravých osôb sa preukázalo, že Sandostatín tlmí:

- uvoľňovanie STH stimulované arginínom a hypoglykémiu vyvolanú záťažou a inzulínom,
- postprandiálne uvoľňovanie inzulínu, glukagónu, gastrínu a iných peptidov GEP endokrinného systému a arginínom stimulované uvoľňovanie inzulínu a glukagónu,
- uvoľňovanie TSH stimulované tyreoliberínom (TRH).

Na rozdiel od somatostatínu tlmí oktreotid sekréciu STH vo väčšej miere ako inzulínu a reakciou na jeho podanie nie je zvýšená sekrécia hormónov (t.j. STH u pacientov s akromegáliou).

U pacientov s akromegáliou znižuje Sandostatín plazmatické hladiny STH a IGF-1. Ku zníženiu STH o 50% alebo viac dôjde až u 90% pacientov a asi v polovici prípadov sa dá dosiahnuť zníženie STH v sére na hodnoty <5 ng/ml. U väčšiny pacientov Sandostatín výrazne potláča klinické prejavy choroby, ako je bolesť hlavy, opuch kože a mäkkých tkanív, hyperhidróza, artralgia, parestézia. U pacientov s veľkým adenómom hypofýzy môže liečba Sandostatínom vyvolať určité zmenšenie objemu nádorového tkaniva.

U pacientov s funkčnými nádormi GEP endokrinného systému Sandostatín na základe svojich rozmanitých endokrinných účinkov ovplyvňuje celý rad klinických príznakov. Ku klinickému zlepšeniu a

zmierneniu symptómov dochádza u pacientov, u ktorých pretrvávajú príznaky súvisiace s nádorom napriek predchádzajúcej liečbe, ktorá môže zahŕňať chirurgický výkon, embolizáciu pečenej artérie a rôzne druhy chemoterapie, napr. streptozocínom a 5-fluorouracilom.

### Účinky Sandostatinu pri rôznych typoch nádorov sú nasledovné

#### Karcinoidové nádory

Podávanie Sandostatinu môže viesť k ústupu príznakov, hlavne návalov tepla a hnačky. V mnohých prípadoch súčasne dochádza k poklesu hladiny serotonínu v plazme a k zníženiu vylučovania kyseliny 5-hydroxyindolctovej močom.

#### VIPómy

Biochemickou vlastnosťou týchto nádorov je nadprodukcia vazoaktívneho intestinálneho peptidu (VIP). Vo väčšine prípadov podávanie Sandostatinu vyvolá zmiernenie ťažkej, pre tento stav typickej sekretorickej hnačky, s následným zlepšením kvality života. Toto zároveň vedie aj k ústupu sprievodných porúch elektrolytov, napr. hypokaliémie, čo umožňuje ukončiť enterálne aj parenterálne dopĺňanie tekutín a elektrolytov. U niektorých pacientov sa pri vyšetrení počítačovou tomografiou ukáže spomalenie alebo zastavenie rastu nádoru alebo dokonca zmenšovanie jeho objemu, hlavne metastáz v pečeni. Klinické zlepšenie zvyčajne sprevádza zníženie plazmatických hladín VIP, ktoré môžu klesnúť do normálneho referenčného rozmedzia.

#### Glukagonómy

Podávanie Sandostatinu vo väčšine prípadov vedie k podstatnému zmierneniu nekrolytického sťahovavého erytému, ktorý je charakteristický pre toto ochorenie. Účinok Sandostatinu na mierny diabetes mellitus, ktorý sa často vyskytuje, nie je výrazný a vo všeobecnosti nemá za následok zníženie potreby inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. U postihnutých pacientov Sandostatin zmiernuje hnačku a spôsobuje nárast telesnej hmotnosti. Aj keď podávanie Sandostatinu často vedie k okamžitému zníženiu plazmatických hladín glukagónu, tento pokles zvyčajne nepretrváva pri dlhodobom podávaní lieku, a to napriek pokračujúcemu zlepšovaniu príznakov.

#### Gastrinómy (Zollingerov-Ellisonov syndróm)

Liečba inhibítormi protónovej pumpy alebo blokátormi H<sub>2</sub>-receptorov obyčajne reguluje nadmernú sekréciu žalúdovej kyseliny. Avšak hnačku, ktorá je tiež významným príznakom, nemusia inhibítory protónovej pumpy alebo blokátory H<sub>2</sub>-receptorov adekvátne zmierniť. Sandostatin môže ďalej znížiť nadmernú sekréciu žalúdovej kyseliny a zlepšiť príznaky, vrátane hnačky, keďže u niektorých pacientov prináša potlačenie zvýšených hladín gastrínu.

#### Inzulínómy

Podávanie Sandostatinu vyvoláva pokles cirkulujúceho imunoreaktívneho inzulínu, ktorý však môže trvať len krátko (asi 2 hodiny). U pacientov s operabilnými nádormi Sandostatin môže pomôcť obnoviť a udržať normoglykémiu pred operáciou. U pacientov s neoperabilnými benígnymi alebo malígnymi nádormi sa môže regulácia glykémie zlepšiť aj bez súčasného trvalého zníženia hladín cirkulujúceho inzulínu.

### Komplikácie po operácii pankreasu

U pacientov podstupujúcich operáciu pankreasu zníži peri- a postoperačné podávanie Sandostatínu výskyt typických pooperačných komplikácií (napr. pankreatickej fistuly, abscesu a následnej sepsy a pooperačnej akútnej pankreatitídy).

### Krvácanie z gastroezofageálnych varixov

U pacientov s krvácaním z gastroezofageálnych varixov pri cirhóze pečene ako základnom ochorení podanie Sandostatínu v kombinácii so špecifickou liečbou (napr. skleroterapiou) vedie k lepšej kontrole krvácania a včasného opätovného krvácania, zníženiu potreby transfúzie a zlepšeniu prežívania po 5 dňoch. Aj keď presný mechanizmus účinku Sandostatínu nie je úplne objasnený, predpokladá sa, že Sandostatin znižuje splachnický prietok krvi tlmením vazoaktívnych hormónov (napr. VIP a glukagónu).

### Liečba adenómov hypofýzy vylučujúcich TSH

Liečebné účinky Sandostatínu boli prospektívne pozorované u 21 pacientov a združené v sade z 37 publikovaných prípadov. Spomedzi 42 pacientov s hodnotiteľnými biochemickými údajmi malo 81% pacientov (n=34) uspokojivé výsledky (minimálne 50% redukcia TSH a podstatná redukcia tyroidných hormónov), zatiaľ čo 67% (n=28) malo normalizáciu TSH a tyroidných hormónov. U týchto pacientov sa odpoveď udržala počas celého trvania liečby (až do 61 mesiacov, priemer 15,7 mesiacov).

S ohľadom na klinické príznaky sa jednoznačné zlepšenie zaznamenalo u 19 z 32 pacientov s klinickým hypertyroidizmom. Redukcia objemu tumoru o viac 20% sa pozorovala v 11 prípadoch (41%), v 4 prípadoch (15%) so znížením o viac ako 50%. Najskoršia redukcia sa zaznamenala po 14 dňoch liečby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Sandostatin sa po s.c. injekcii rýchlo a úplne vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú v priebehu 30 minút.

### Distribúcia

Distribučný objem je 0,27 l/kg a celkový telesný klírens je 160 ml/min. Väzba na bielkoviny plazmy dosahuje 65%. Množstvo Sandostatínu viazaného na krvinky je zanedbateľné.

### Eliminácia

Polčas eliminácie po s.c. podaní je 100 minút. Po i.v. injekcii je eliminácia dvojfázová, s polčasmi 10 minút a 90 minút. Väčšina peptidu sa vylúči stolicou a asi 32% sa vylúči v nezmenenej forme do moču.

### Osobitné populácie pacientov

Poškodenie funkcie obličiek neovplyvnilo celkovú expozíciu (AUC) oktreetidu podávaného s.c. injekciou.

Eliminačná schopnosť sa môže znížiť u pacientov s cirhózou pečene, ale nie u pacientov so steatózou pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity a toxicity pri opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity na zvieratách neodhalili žiadne špecifické bezpečnostné riziká pre ľudí.

Reprodukčné štúdie na zvieratách neodhalili žiadne dôkazy teratogénnych, embryo/fetálnych alebo iných reprodukčných účinkov v dôsledku oktreotidu pri dávkach u rodičov až do 1 mg/kg/deň. U potomkov potkanov sa zaznamenalo isté spomalenie fyziologického rastu, ktoré bolo prechodné a pripisovalo sa inhibícii STH spôsobenej prílišnou farmakodynamickou aktivitou (pozri časť 4.6).

Žiadne špecifické štúdie sa nerealizovali na mladých potkanoch. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývinu sa pozoroval obmedzený rast a dozrievanie u F1 potomkov samíc, ktoré dostávali oktreotid počas celej gravidity a laktácie. U F1 samčieho potomstva sa pozoroval oneskorený zostup semenníkov, ale fertilita postihnutých F1 samčích mláďat ostala normálna. Vyššie uvedené pozorovania teda boli prechodné a považovali sa za dôsledok inhibície STH.

#### Karcinogenita/chronická toxicita

U potkanov dostávajúcich oktreotid v denných dávkach do 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovali fibrosarkómy, predovšetkým u niekoľkých samcov na mieste vpichu s.c. injekcie po 52, 104 a 113/116 týždni. Lokálne tumory sa tiež vyskytli v kontrolnej skupine, avšak vývoj týchto tumorov sa pripisoval porušenej fibroplázii z dôvodu trvalého podráždenia na mieste vpichu znásobeného acidickou povahou vehikula - kyseliny mliečnej/manitolu. Táto nešpecifická tkanivová reakcia sa zdá byť špecifická pre potkany. Neoplastické lézie neboli pozorované ani u myši dostávajúcich denné s.c. injekcie oktreotidu v dávke do 2 mg/kg počas 98 týždňov, ani u psov liečených denne s.c. dávkami liečiva po dobu 52 týždňov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina mliečna  
manitol (E421)  
hydrogenuhličitan sodný  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Oktreotid acetát nie je stály v roztokoch na úplnú parenterálnu výživu (Total Parenteral Nutrition TPN).

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky  
Liek sa má použiť okamžite po otvorení.  
Zriedené roztoky sa majú použiť okamžite po príprave.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Ampulky sa môžu uchovávať najviac 2 týždne pri teplote do 30°C.

Podmienky na uchovávanie po otvorení a po zriedení lieku, pozri časť 6.3

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka s jedným bodom zlomu, z bezfarebného skla typu I, označená dvomi farebnými krúžkami obsahujúca čistý bezfarebný roztok.

Sandostatin 100 mikrogramov/1 ml: jeden modrý a jeden zelený

Sandostatin 500 mikrogramov/1 ml: jeden modrý a jeden ružový

Balenia obsahujúce tri, päť, šesť, desať, dvadsať a päťdesiat ampuliek zabalených v kartónovej podložke, ktorá je uložená vo vonkajšej škatuli

Multibalenia obsahujú desať balení, každé z nich obsahuje tri ampulky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky sily alebo veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

### Pokyny na použitie a zaobchádzanie

Ampulky sú určené len na jednorazové použitie, majú byť otvorené tesne pred podaním a všetky nepoužitú časť sa majú vyhodiť.

### Subkutánne podanie

Pacienti, ktorí si sami majú subkutánne podávať liek, musia dostať presné pokyny od lekára alebo zdravotnej sestry.

Na zmiernenie nepríjemných pocitov v mieste podania sa odporúča, aby injekčný roztok mal pred podaním izbovú teplotu. Je potrebné vyhýbať sa opakovaným injekciám do toho istého miesta krátko po sebe.

### Intravenózne podanie

U parenterálnych liekov sa pred podaním má vizuálne skontrolovať, či nemajú zmenené zafarbenie a neobsahujú cudzorodé častice. Pred podaním intravenóznou infúziou sa musí liek zriediť. Sandostatin (oktreotidacetát) je fyzikálne a chemicky stály po dobu 24 hodín v sterilnom fyziologickom roztoku chloridu sodného alebo sterilnom 5% roztoku dextrózy (glukózy) vo vode. Keďže Sandostatin môže ovplyvniť homeostázu glukózy, odporúča sa použiť skôr fyziologický roztok chloridu sodného a nie roztok dextrózy. Zriedené roztoky sú fyzikálne a chemicky stále po dobu najmenej 24 hodín pri teplote do 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený roztok má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije okamžite, za uchovávanie počas používania a za podmienky skladovania pred použitím zodpovedá používateľ

Obsah jednej 500 mikrogramovej ampulky má byť štandardne rozpustený v 60 ml fyziologického roztoku, a výsledný roztok sa má podať pomocou infúznej pumpy. Tento postup sa má opakovať tak často, ako je to potrebné, aby sa dosiahlo požadované trvanie liečby.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Žižkova 22B  
811 02 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

SANDOSTATIN 100 mikrogramov/1 ml injekčný/infúzny roztok: 56/0060/17-S  
SANDOSTATIN 500 mikrogramov/1 ml injekčný/infúzny roztok: 56/0061/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04.jún.1990  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29.jún.2005

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv  
<http://www.sukl.sk>.