

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САНДОСТАТИН LAR 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия
SANDOSTATIN LAR 20 mg powder and solvent for suspension for injection

САНДОСТАТИН LAR 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия
SANDOSTATIN LAR 30 mg powder and solvent for suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 20 mg или 30 mg октреотид (като октреотид ацетат) (*octreotide as octreotide acetate*).

Помощно вещество с известно действие

Съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка доза, т.е. на практика е „без съдържание на натрий“.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия.

Прах: Бял до бял с жълтеникав оттенък.

Разтворител: Бистър, безцветен до бледожълт или кафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с акромегалия, при които оперативното лечение е неподходящо или се е оказало неефективно; или в междинния период, до постигане на пълен ефект от лъчетерапията (вж. точка 4.2).

Лечение на пациенти със симптоми, свързани с функционални гастроентеро-панкреатични ендокринни тумори, напр. карциноидни тумори, с клиника на карциноиден синдром (вж. точка 5.1).

Лечение на пациенти с авансирани невроендокринни тумори, локализирани в средния отдел на гастроинтестиналния тракт или с неизвестна първична туморна локализация, при които локализация извън средния отдел на гастроинтестиналния тракт се изключва.

Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата:

- когато секрецията не се нормализира след операция и/или лъчетерапия;
- при пациенти, при които оперативното лечение не е подходящо;
- при пациенти на лъчетерапия, докато лъчетерапията действа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Акромегалия

Препоръчително е лечението да започне с прилагане на 20 mg Sandostatin LAR през 4-седмичен интервал в продължение на 3 месеца. Пациентите, лекувани със s.c. Sandostatin могат да започнат лечение със Sandostatin LAR на следващия ден след прилагане на последната доза s.c. Sandostatin. Последващата корекция на дозата трябва да се базира на нивата на растежния хормон (РХ) и на концентрациите на инсулиноподобния растежен фактор 1/соматомедин С (IGF-1), както и на клиничните симптоми.

При пациенти, при които не е постигнат пълен контрол върху клиничните и биохимичните параметри (РХ; IGF-1), в рамките на този 3-месечен период (концентрация на РХ над 2,5 микрограма/л), дозата може да се повиши до 30 mg на всеки четири седмици. Ако след 3 месеца РХ, IGF-1 и/или симптомите не се контролират адекватно с доза 30 mg, дозата може да се увеличи до 40 mg на всеки 4 седмици.

При пациенти, при които след 3 месечно лечение с 20 mg Sandostatin LAR, се отчита запазване на концентрацията на РХ под 1 микрограм/л, нормализиране на серумната концентрация на IGF-1 и отзвучаване на по-голяма част от обратимите симптоми на акромегалията, може да се прилага доза 10 mg през 4 седмици. В тази група пациенти, обаче е необходимо адекватно проследяване на серумните концентрации на РХ и IGF-1 и на клиничните прояви/симптоми на заболяването, при тази ниска доза Sandostatin LAR.

При пациенти на установена доза Sandostatin LAR, е необходимо серумните концентрации на РХ и IGF-1 да бъдат мониторираны на всеки 6 месеца.

Гастроентеро-панкреатични ендокринни тумори

Лечение на пациенти със симптоми, свързани с функционално активни гастроентеро-панкреатични невроендокринни тумори

Препоръчително е да се започне лечение с прилагане на 20 mg Sandostatin LAR на 4-седмични интервали. Пациентите на лечение със s.c. Sandostatin, трябва да продължат с предходната ефективна доза в продължение на 2 седмици, след прилагане на първата инжекция Sandostatin LAR.

При пациенти, при които е постигнат добър контрол на симптомите и биологичните маркери след провеждане на 3 месечно лечение, дозата може да се намали на 10 mg Sandostatin LAR на всеки 4 седмици.

При пациенти, при които симптомите са само частично овладяни след проведено 3 месечно лечение, дозата може да се повиши на 30 mg Sandostatin LAR на всеки 4 седмици.

В дните, в които симптомите, свързани с гастро-ентеро-панкреатични тумори станат по-силно изразени в хода на лечение със Sandostatin LAR, се препоръчва допълнително прилагане на s.c. Sandostatin в доза, каквато е била използвана преди започване на лечението със Sandostatin LAR. Това може да се случи предимно през първите 2 месеца на лечението, до постигане на терапевтична концентрация на октреотид.

Лечение на пациенти с авансирани невроендокринни тумори, локализирани в средния отдел на гастроинтестиналния тракт или с неизвестна първична туморна локализация, при които локализация извън средния отдел на гастроинтестиналния тракт се изключва.

Препоръчителната доза на Sandostatin LAR е 30 mg, приложени на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1). Лечението със Sandostatin LAR за контрол на тумора трябва да се продължи и при липса на туморна прогресия.

Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми

Лечението със Sandostatin LAR трябва да се започне с доза 20 mg, приложени през 4-седмични интервали в продължение на 3 месеца, преди да се обмисли коригиране на дозата. След това дозата се коригира въз основа на повлияването на ТСХ и тиреоидните хормони.

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция

Нарушената бъбречна функция не оказва влияние върху общата експозиция (AUC) на октреотид, когато той се прилага s.c. като Sandostatin. Поради тази причина не е необходимо коригиране на дозата на Sandostatin LAR.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция

В проучване със Sandostatin, приложен s.c. и i.v. е установено, че елиминационната способност намалява при болните от цирроза, но не и при пациентите с мастна дегенерация на черния дроб. В някои случаи при пациенти с чернодробно увреждане може да е необходимо коригиране на дозата.

Употреба при пациенти в старческа възраст

В проучване със Sandostatin, приложен s.c., не се е наложило коригиране на дозата при индивиди на възраст ≥ 65 години. Поради тази причина не е необходимо коригиране на дозата и при тази група пациенти, приемачи Sandostatin LAR.

Употреба при деца

Има ограничен опит с употребата на Sandostatin LAR при деца.

Начин на приложение

Sandostatin LAR може да се прилага само чрез дълбока интрамускулна инжекция. Мястото на приложение на следващите интрамускулни инжекции трябва да се променя, като се редуват лявата и дясната глутеална мускулатура (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Тъй като РХ-секретиращите хипофизни тумори понякога могат да нарастват и да причиняват сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да бъдат внимателно проследени. При наличие на признаци за туморно нарастване е необходимо предприемането на алтернативни терапевтични мерки.

Терапевтичните ползи от понижаване на стойностите на растежния хормон (РХ) и нормализиране на концентрацията на инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGF-1), при жени с акромегалия, биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечението с октреотид, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани, да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6).

При пациенти, лекувани с октреотид за продължителен период от време, трябва да се следи функцията на щитовидната жлеза.

Функцията на черния дроб трябва да се следи по време на лечение с октреотид.

Събития свързани със сърдечно-съдовата система

Съобщават се чести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата при лекарства, като бета блокери, калциеви антагонисти или лекарства за контрол на водния и електролитен баланс (вж. точка 4.5).

Събития свързани с жлъчния мехур

Холелитиазата е много често събитие по време на лечение със Sandostatin и може да бъде свързана с холецистит и дилатация на жлъчните пътища (вж. точка 4.8). Препоръчва се ултразвуково изследване на жлъчния мехур, както преди начало на лечението, така и през 6-месечни интервали в хода на лечение със Sandostatin LAR.

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагон и инсулин, Sandostatin LAR може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен пост-прандиалния глюкозен толеранс. Както се съобщава при пациенти, лекувани със s.c. Sandostatin, в някои случаи, може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хронично приложение. Съобщава се също и за хипогликемия.

При пациенти със съпътстващ тип I захарен диабет е възможно Sandostatin LAR да повлиява регулацията на глюкозата и нуждата от инсулин да се намали. При пациенти, които не са диабетно болни и такива с тип II диабет, с частично запазени инсулинови резерви, приложението на Sandostatin s.c. може да доведе до повишаване на пост-прандиалната гликемия. Затова е необходимо внимателно проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетната терапия.

При пациенти с инсулиноми, поради факта че октреотид инхибира в по-голяма степен секрецията на РХ и глюкагон, отколкото на инсулина, и поради по-краткия период на инхибиране на действието на инсулина, хипогликемията може да се задълбочи и пролонгира. Тези пациенти трябва да се проследяват много внимателно.

Хранене

Октреотид може да промени абсорбцията на приетите с храната мазнини при някои пациенти.

При някои от пациентите на лечение с октреотид, са наблюдавани понижени нива на витамин В12 и отклонения в теста на Шилинг. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин В12 по време на лечението със Sandostatin LAR при пациентите, с анамнеза за недостиг на витамин В12.

Съдържание на натрий

Sandostatin LAR съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка доза, т.е. на практика е „без съдържание на натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Може да е необходимо коригиране на дозата на някои лекарствени продукти като бета блокери, калциеви антагонисти или средства за контрол на водния и електролитен баланс, когато се прилагат едновременно със Sandostatin LAR (вж. точка 4.4).

Може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина и на антидиабетните лекарствени средства, когато се прилагат едновременно със Sandostatin LAR (вж. точка 4.4).

Установено е, че октреотид намалява чревната абсорбция на циклоспорин и забавя тази на циметидин.

Едновременното прилагане на октреотид и бромокриптин увеличава бионаличността на бромокриптин.

Ограничени публикувани данни показват, че соматостатиновите аналози могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, метаболизирани от цитохром P450 ензимите, което може да се дължи на потискане на растежния хормон. Тъй като не може да се изключи такъв ефект на октреотид, е необходимо другите лекарства, които се метаболизират главно чрез CYP3A4 и имат по-малък терапевтичен индекс, да се прилагат с повишено внимание (напр. хинидин, терфенадин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на октреотид при бременни жени, като приблизително при една трета от случаите на бременност изходът е неизвестен. Болшинството от съобщенията са получени след постмаркетингова употреба на октреотид и повече от 50% от бременностите с експозиция са при пациенти с акромегалия. Повечето жени са с експозиция на октреотид по време на първия триместър от бременността в дози в диапазона от 100-1200 микрограма/ден при Sandostatin, приложен s.c. или 10-40 mg/месец при Sandostatin LAR. Вродени аномалии се съобщават при около 4% от случаите на бременност, при които изходът е известен. В тези случаи не се подозира причинно-следствена връзка с приема на октреотид.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, се предпочита да се избягва употребата на Sandostatin LAR по време на бременност (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на октреотид в млякото. Пациентките не трябва да кърмят по време на лечението със Sandostatin LAR.

Фертилитет

Не е известно, дали октреотид повлиява фертилитета при хора. Установява се късен десцензус на тестисите при мъжкото потомство на женски, лекувани по време на бременността и през периода на лактация. Независимо от това, октреотид не намалява фертилитета при мъжки и женски плъхове в дози до 1 mg/kg телесна маса дневно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sandostatin LAR не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, ако почувстват замаяност, астения/умора или главоболие, по време на лечението със Sandostatin LAR.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на прилагането на октреотид са стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, хепатобилиарни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания с прилагане на октреотид са диария, коремна болка, гадене, флатуленция, главоболие, холелитиаза, хипергликемия и констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна кал, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [TSH], понижен общ T4 и понижен свободен T4), кашави изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

Табличен списък на нежеланите събития

Следващите нежелани реакции, изброени в Таблица 1, са събрани в хода на клиничните изпитвания с октреотид:

Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са първи и е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания

Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция.
Чести:	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, кашави изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията.
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие.
Чести:	Замаяност.
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, тиреоидно нарушение (напр. понижен TSH, понижен общ T4, и понижен свободен T4).
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести:	Холелитиаза.
Чести:	Холецистит, жлъчна кал, хипербилирубинемия.
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Хипергликемия.
Чести:	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия.
Нечести:	Дехидратация.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Реакции на мястото на инжектиране.
Чести:	Астения.
Изследвания	
Чести:	Повишени нива на трансминазите.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Сърбеж, обрив, алопеция.
Респираторни нарушения	
Чести:	Диспнея.
Сърдечни нарушения	
Чести:	Брадикардия.
Нечести:	Тахикардия.

Постмаркетингов опит

Спонтанно съобщените нежелани реакции, представени в Таблица 2, са съобщавани доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определят честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарството.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения

Нарушения на кръвта и лимфната система Тромбоцитопения.
Нарушения на имунната система Анафилаксия, алергия/реакции на свръхчувствителност.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Уртикария.
Хепатобилиарни нарушения Остър панкреатит, остър хепатит без холестаза, холестатичен хепатит, холестаза, жълтеница, холестатична жълтеница.
Сърдечни нарушения Аритмии.
Изследвания Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на гама глутамилтрансферазата.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с жлъчния мехур

Соматостатиновите аналози са показали, че инхибират контрактилитета на жлъчния мехур и намаляват жлъчната секреция, което може да доведе до нарушена функция на жлъчния мехур или образуване на жлъчна кал. Образуване на жлъчни камъни е докладвано при 15 до 30% от пациентите на продължително лечение със Sandostatin за s.c. приложение. Честотата в общата популация (на възраст между 40 и 60 години) е приблизително от 5 до 20%. Продължителното лечение със Sandostatin LAR на пациенти с акромегалия или гастро-ентеро-панкреатични тумори показва, че лечението със Sandostatin LAR не увеличава честотата на образуване на жлъчни камъни, сравнено с лечението със Sandostatin за s.c. приложение. Ако се образуват жлъчни камъни, обикновено това протича асимптомно; камъните със симптоматика трябва да се лекуват или чрез дисолуционна терапия с жлъчни киселини, или оперативно.

Стомашно-чревни нарушения

В редки случаи стомашно-чревните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна непроходимост с прогресивно раздуване на корема, силна болка в епигастриума, повишена чувствителност в корема при физикален преглед и мускулен дефанс. Известно е, че честотата на стомашно-чревните нежелани събития намалява с течение на времето при продължително лечение.

Свръхчувствителност и анафилактични реакции

Свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани по време на постмаркетинговия опит. Когато такива реакции се появят, в повечето случаи те засягат кожата, рядко устата и дихателните пътища. Съобщавани са изолирани случаи на анафилактичен шок.

Ефекти на мястото на приложение

Често при пациентите на лечение със Sandostatin LAR се съобщава за реакции, свързани с мястото на приложение на инжекцията, включващи болка, зачервяване, хеморагия, сърбеж, подуване или втвърдяване, въпреки че в повечето от случаите тези събития не изискват никаква клинична интервенция.

Нарушения на метаболизма и храненето

Независимо че количеството на отделяните в изпражненията масти може да се повиши, няма данни,

че дълготрайната употреба на октреотид води до хранителен дефицит вследствие малабсорбция.

Панкреасни ензими

В много редки случаи се съобщава за остър панкреатит в рамките на първите часове или дни след s.c. лечение със Sandostatin, който отзвучава при преустановяване на лечението. Освен това се съобщава за панкреатит, индуциран от холелитиаза при пациенти, провеждащи дългосрочно лечение със Sandostatin s.c..

Сърдечни нарушения

Брадикардията е честа нежелана реакция при лечение със соматостатинови аналози.

При пациентите с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, ранна реполяризация, нисък волтаж, R/S транзиция, ранна прогресия на R вълната и неспецифични промени на ST-T вълната. Не е установена връзка между тези събития и приема на октреотид ацетат, тъй като много от тези пациенти са с подлежащи сърдечни заболявания (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

По време на постмаркетинговия опит са докладвани случаи на тромбоцитопения, особено при i.v. лечение със Sandostatin на пациенти с чернодробна цироза, както и по време на лечение със Sandostatin LAR. Това състояние е обратимо след преустановяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за ограничен брой случаи на предозиране със Sandostatin LAR. Дозите са в диапазона от 100 mg до 163 mg/месец на Sandostatin LAR. Единствените съобщени нежелани събития са топли вълни.

Има съобщения за пациенти с карцином, които получават Sandostatin LAR в дози до 60 mg/месец и до 90 mg/2 седмици. Тези дози като цяло са добре толерирани. Въпреки това са съобщени следните нежелани събития: често уриниране, умора, депресия, тревога, липса на концентрация.

Лечението на предозирането е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Соматостатин и аналози, АТС код: N01CB02

Октреотид е синтетично производно на октапептида на естествения соматостатин със сходни фармакологични свойства, но със значително удължено действие. Той инхибира патологично повишената секреция на растежния хормон (РХ) и продукцията на пептиди и серотонин в гастро-

ентеро-панкреасната (ГЕП) ендокринна система.

При животни октреотид е по-могчен инхибитор на освобождаването на РХ, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за потискане на РХ и глюкагон.

Установено е, че при здрави индивиди октреотид, подобно на соматостатин, инхибира:

- освобождаването на РХ, стимулирано от аргинин и хипогликемията, индуцирана от физическо натоварване или инсулин,
- постпрандиалното освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди от ГЕП ендокринна система и аргинин-стимулираното освобождаване на инсулин и глюкагон,
- тиреотропин-релизинг хормон (ТРХ)-стимулираното освобождаване на тиреостимулиращ хормон (ТСХ).

За разлика от соматостатин, октреотид инхибира секрецията на РХ преимуществено пред тази на инсулин и неговото прилагане не е последвано от хиперсекреция на хормони по типа на обратната връзка (напр. РХ при пациенти с акромегалия).

При пациенти с акромегалия Sandostatin LAR, галенова форма на октреотид, подходяща за многократно приложение през интервали от 4 седмици, води до постигане на постоянна терапевтична серумна концентрация с последващо съответстващо понижаване на серумните концентрации на РХ и нормализиране на серумните концентрации на IGF-1 при повечето пациенти. При повечето пациенти Sandostatin LAR намалява значително клиничните симптоми на заболяването като главоболие, изпотяване, парестезия, умора, остеоартралгия и синдром на карпалния канал. При нелекувани пациенти с акромегалия, с РХ-секретиращ аденом на хипофизата, лечението със Sandostatin LAR води до намаляване на обема на тумора >20% при сигнификантен процент от пациентите (50%).

При отделни пациенти с РХ-секретиращи аденоми на хипофизата се съобщава, че Sandostatin LAR води до смалване на тумора (преди операцията). Независимо от това операцията не бива да се отлага.

При пациенти с функциониращи тумори на гастро-ентеро-панкреатичната ендокринна система, лечението със Sandostatin LAR осигурява продължителен контрол на симптомите на заболяването. Ефектът от употребата на октреотид при различните гастро-ентеро-панкреатични тумори е както следва:

Карциноидни тумори

Приложението на октреотид може да доведе до подобряване на симптомите, особено на зачервяването и диарията. В много случаи това се съпровожда със спад на плазмения серотонин и намалена екскреция в урината на 5-хидроксииндол-оцетната киселина.

VIPоми

Биохимичната характеристика на тези тумори представлява хиперпродукция на вазоактивен интестинален пептид (VIP). В повечето случаи приложението на октреотид води до облекчаване на тежката секреторна диария, типична за тези състояния, с последващо повишаване на качеството на живот. Това е свързано с подобрение на асоциираните електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, което позволява прекъсване на ентералните и парентералните течности и допълнителното приложение на електролити. При някои пациенти компютърната томография показва забавяне или спиране на прогресията на тумора или дори намаляване на размера, особено при чернодробни метастази. Клиничното подобрение обикновено се съпровожда с намаляване на плазмените нива на VIP, като те могат да се върнат в нормалните граници.

Глюкагономи

Приложението на октреотид в повечето случаи води до значително подобрене на некролитичния мигриращ обрив, който е характерен за състоянието. Ефектът на октреотид върху състоянието на захарния диабет в лека форма, който се наблюдава често, по принцип не води до редукция на нуждата от инсулин или перорални средства, понижаващи кръвната захар. Октреотид води до подобрене по отношение на диарията и по този начин повлиява и нарушеното наддаване на тегло. Въпреки че приложението на октреотид често води до непосредствено намаляване на плазмените нива на глюкагон, то този спад не се поддържа при дълготрайна употреба, независимо от запазеното симптоматично подобрене.

Гастрономи/синдром на Zollinger-Ellison

Терапията с инхибитори на протонната помпа или H₂ рецепторни блокери като цяло контролира хиперсекрецията на солна киселина. Независимо от това, диарията, която също е водещ симптом, може да не се повлияе адекватно от инхибиторите на протонната помпа или H₂ рецепторните блокери. Sandostatin LAR може да доведе до допълнително понижаване на хиперсекрецията на солна киселина и свързаните с нея симптоми, включително диарията, тъй като води до потискане на повишените нива на гастрин при някои пациенти.

Инсулиноми

Приложението на октреотид води до спад на имунореактивния инсулин в кръвта. При пациенти с операбилни тумори, октреотид може да помогне за запазване и поддържане на предоперативна нормогликемия. При пациенти с неоперабилни доброкачествени или злокачествени тумори, гликемичният контрол може да се подобри без едновременно поддържане на намалено ниво на инсулина в кръвта.

Авансирани невроендокринни тумори, локализирани в средния отдел на гастроинтестиналния тракт или с неизвестна първична туморна локализация, при които локализация извън средния отдел на гастроинтестиналния тракт се изключва.

Фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване (PROMID) показва, че Sandostatin LAR потиска туморния растеж при пациенти с авансирани невроендокринни тумори, локализирани в средния отдел на гастроинтестиналния тракт.

85 пациенти са рандомизирани да приемат на всеки 4 седмици Sandostatin LAR 30 mg (n=42) или плацебо (n=43) в продължение на 18 месеца или до прогресия на тумора или летален изход.

Главните критерии за включване са били: нелекувани, хистологично потвърдени, локално неоперабилни или метастатични добре диференцирани функционално активни или неактивни невроендокринни тумори/карциноми с първична туморна локализация в средния отдел на гастроинтестиналния тракт или с неизвестна първична туморна локализация, за които се вярва, че са в средния отдел на гастроинтестиналния тракт след първоначално изключване на панкреаса, гръдния кош или друга някаква локализация.

Първична крайна точка е времето до прогресия на тумора или свързан с тумора летален изход.

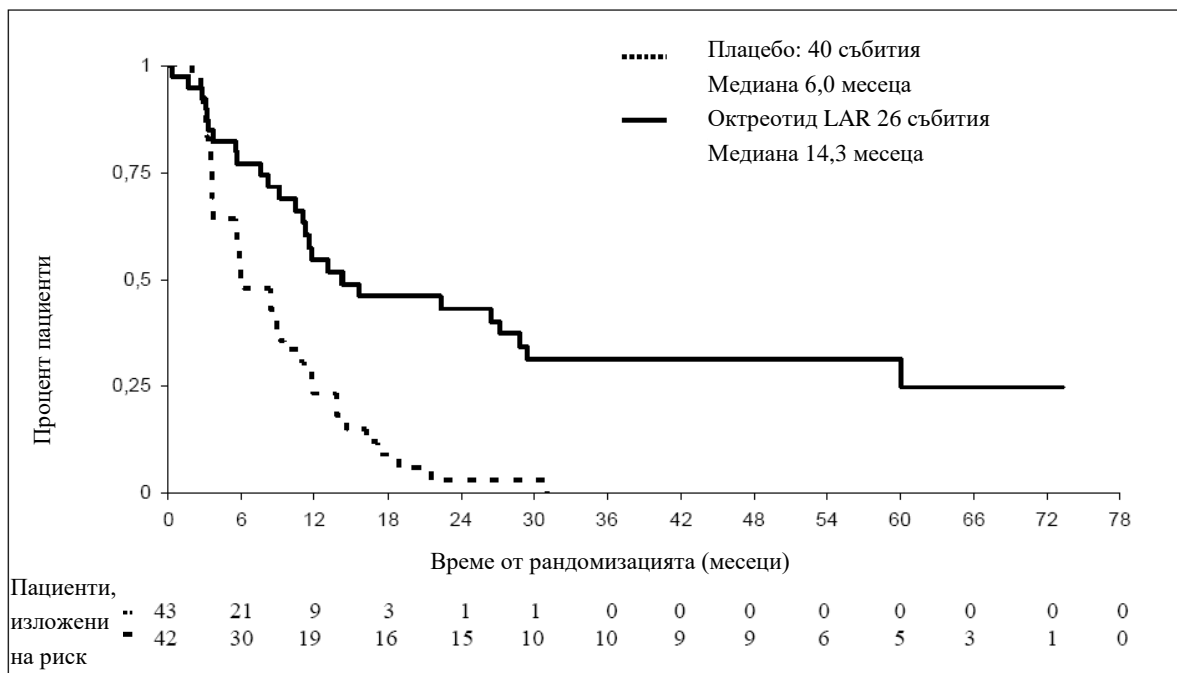
При анализ на intent-to-treat (ITT) популацията (всички рандомизирани пациенти) са наблюдавани 26 и 41 туморни прогресии или свързани с тумора смъртни случаи съответно в групите на Sandostatin LAR и плацебо (HR = 0,32%; 95% CI, 0,19 до 0,55; p-стойност =,000015).

При консервативен анализ на ITT популацията (кITT), в който 3-ма пациенти са изключени при рандомизацията, са наблюдавани 26 и 40 туморни прогресии или свързани с тумора смъртни случаи съответно в групите на Sandostatin LAR и плацебо (HR = 0,34%; 95% CI, 0,20 до 0,59; p-стойност =,000072; Фиг. 1). Медианата на времето до появата на туморна прогресия е била 14,3 месеца (95%

CI, 11,0 до 28,8 месеца) в групата на Sandostatin LAR и 6,0 месеца (95% CI, 3,7 до 9,4 месеца) в групата на плацебо.

При анализ на популацията по протокол (per-protocol [PP]), при която в края на проучването допълнително са изключени още пациенти, са наблюдавани 19 и 38 туморни прогресии или свързани с тумора смъртни случаи съответно в групите на Sandostatin LAR и плацебо (HR = 0,24%; 95% CI, 0,13 до 0,45; p-стойност =,0000036).

Фигура 1 Оценка по Каплан-Майер на времето до туморната прогресия при сравнение на Sandostatin LAR с плацебо (консервативна ITT популация)



Logrank тест стратифициран по функционална активност: p=0,000072, HR= 0,34 [95% CI: 0,20-0,59]

Таблица 3 Резултати по отношение на времето до туморната прогресия (TTP) в анализираниите популации

	Събития, свързани с туморната прогресия		Месеци до туморната прогресия, средно [95% C.I.]		HR [95% C.I.] p-стойност *
	Sandostatin LAR	Плацебо	Sandostatin LAR	Плацебо	
ITT	26	41	НС	НС	0,32 [95% CI, 0,19 до 0,55] P=0,000015
кITT	26	40	14,3 [95% CI, 11,0 до 28,8]	6,0 [95% CI, 3,7 до 9,4]	0,34 [95% CI, 0,20 до 0,59] P=0,000072
PP	19	38	НС	НС	0,24 [95% CI, 0,13 до 0,45] P=0,0000036

НС=няма съобщения; HR= коефициент на риска; TTP= време до туморната прогресия; ITT= всички пациенти, включени с намерение да бъдат лекувани; кITT= консервативна ITT; PP= по протокол
*Logrank тест, стратифициран по функционална активност

Ефектът от лечението е подобен при пациентите с функционално активни (HR = 0,23; 95% CI, 0,09 до 0,57) и функционално неактивни тумори (HR = 0,25; 95% CI, 0,10 до 0,59).

След 6 месеца лечение при 67% от пациентите в групата на Sandostatin LAR и при 37% от пациентите в групата на плацебо се наблюдава стабилизиране на състоянието.

Въз основа на значимите клинични ползи от прилагането на Sandostatin LAR, наблюдавани при този предварителен междинен анализ рекрутирането е спряно.

Профилът на безопасност на Sandostatin LAR по време на клиничното изпитване съответства на установения профил на безопасност.

Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата

Установено е, че Sandostatin LAR, приложен като еднократна i.m. инжекция на всеки 4 седмици потиска повишените тиреоидни хормони, нормализира ТСХ и води до подобрене по отношение на клиничните признаци и симптоми на хипертиреоидизъм при пациентите с ТСХ-секретиращи аденоми. Терапевтичният ефект на Sandostatin LAR става статистически значим, при сравнение с изходните нива, след 28 дни и ползите от лечението се задържат в продължение на 6 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След прилагане на еднократна i.m. инжекция на Sandostatin LAR, серумната концентрация на октреотид достига преходен първоначален пик около 1 час след въвеждането, последван от прогресивно намаляване до достигане на невъзможно за отчитане ниво около 24 часа по-късно. След първоначален пик през първия ден, при болшинството от пациентите в следващите 7 дни, нивото на октреотид се запазва в субтерапевтични граници. След това концентрацията на октреотид започва да нараства отново, достига фаза на плато на 14-ия ден и остава относително постоянна през следващите 3-4 седмици. Пиковото ниво през 1-ия ден е по-ниско от нивата по време на плато-фазата и не повече от 0,5% от освобождаването на лекарството става през 1-ия ден от въвеждането му. След 42-ия ден концентрацията на октреотид започва бавно да намалява едновременно с терминалната фаза на разграждане на полимерната матрица на лекарствената форма.

При пациенти с акромегалия средните концентрации на октреотид във фазата на плато след въвеждане на единични дози 10 mg, 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR са съответно 358 ng/l, 926 ng/l и 1 710 ng/l. Серумните концентрации на октреотид в стационарно състояние, достигнати след 3 инжекции през интервал от 4 седмици са по-високи и могат да се получат след умножаване на горните концентрации по множител 1,6 и 1,8 и отговарят на 1 557 ng/l и 2 384 ng/l след многократно инжектиране съответно на 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR.

При пациенти с карциноидни тумори средната (и медианата на) концентрацията на октреотид в стационарно състояние, след многократно инжектиране съответно на 10 mg, 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR през интервал от 4 седмици също нараства право-пропорционално на дозата и достига нива от съответно 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l и 3 928 (3 010) ng/l.

За 28-месечен период на приложение на Sandostatin LAR не е било наблюдавано кумулиране над нивата, очаквани от профилите на припокриващо се освобождаване.

Фармакокинетичният профил на октреотид след инжекционното въвеждане на Sandostatin LAR отразява профила на освобождаване на полимерната матрица и нейното биоразграждане. След като веднъж е освободен в системното кръвообращение, октреотид се разпределя в съответствие с познатите му фармакокинетични свойства, описани за s.c. приложение. Обемът на разпределение на октреотид в стационарно състояние е 0,27 l/kg, а общият телесен клирънс е 160 ml/min. Свързването с плазмените протеини е 65% и не се наблюдава свързване с кръвните клетки.

Фармакокинетичните данни, получени от ограничен брой кръвни проби при педиатрични пациенти с хипоталамично затлъстяване на възраст 7-17 години, при които се прилага Sandostatin LAR 40 mg веднъж месечно, показват средна плазмена концентрация на октреотид от 1 395 ng/l след първата

инжекция и 2 973 ng/l при стационарно състояние. Наблюдава се висока вариабилност между отделните индивиди.

Нивото на плазмената концентрация на октреотид при стационарно състояние не корелира с възрастта и БМИ, но корелира умерено с телесното тегло (52,3–133 kg) и се различава значително между мъже и жени, т.е. с около 17% по-висока при жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност при животни, не показват специфични рискове по отношение на безопасността при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни не показват наличие на тератогенни, ембрио/фетални или други ефекти на октреотид, при родителска доза до 1 mg/kg/ден. Установено е известно изоставане във физиологичния растеж в поколението на плъхове, което е било преходно и се дължи на инхибирането на РХ, вследствие на изразената фармакодинамична активност (вж. точка 4.6).

Не са провеждани специфични проучвания при ювенилни плъхове. В проучванията за пре- и постнатално развитие, е наблюдавано забавяне на растежа и съзряването в F1 поколението на плъхове-майки, при които е прилаган октреотид през цялата бременност и период на лактация. Наблюдава се забавен десцензус на тестисите при мъжкото F1 поколение, но фертилитета на засегнатите F1 мъжки малки остава нормален. Освен това, наблюдаваните по-горе отклонения са били преходни и се счита, че се дължат на инхибирането на РХ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах (Флакони)

Поли (DL-лактид-ко-гликолид)

Манитол (E421)

Разтворител (Предварително напълнена спринцовка)

Натриева карбоксиметилцелулоза

Манитол (E421)

Полоксамер 188

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Подукът не трябва да се съхранява след разтваряне (трябва да се използва веднага).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

В деня на инжектиране Сандостатин LAR може да се съхранява при температура под 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Единична опаковка, съдържаща един 6-милилитров стъклен флакон с гумена запушалка (бромобутилова гума), запечатан с алуминиева обкатка, съдържащ прах за инжекционна суспензия и една 3-милилитрова безцветна предварително напълнена стъклена спринцовка, затворена с две (хлорбутилови) запушалки, предна и на буталото, съдържаща 2 ml разтворител, опакована в запечатана блистерна поставка заедно с един адаптер за флакон и една обезопасена инжекционна игла.

Съставна опаковка от три единични опаковки, като всяка единична опаковка съдържа: един 6-милилитров стъклен флакон с гумена запушалка (бромобутилова гума), запечатан с алуминиева обкатка, съдържащ прах за инжекционна суспензия и една 3-милилитрова безцветна предварително напълнена стъклена спринцовка, затворена с две (хлорбутилови) запушалки, предна и на буталото, съдържаща 2 ml разтворител, опакована в запечатана блистерна поставка заедно с един адаптер за флакон и една обезопасена инжекционна игла.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

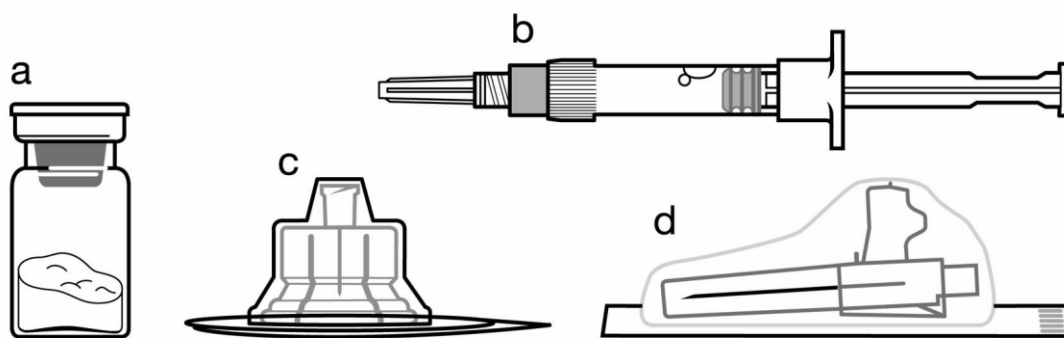
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за приготвяне и интрамускулно приложение на Сандостатин LAR

САМО ЗА ДЪЛБОКО ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Съдържание на набора за инжектиране:



- a** Един флакон, съдържащ Сандостатин LAR, прах
- b** Една предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител
- c** Един адаптор за флакон за разтваряне на лекарството
- d** Една обезопасена инжекционна игла

Следвайте внимателно следните инструкции за правилно разтваряне на Сандостатин LAR преди дълбоко интраглютеално инжектиране.

Има три критични стъпки при разтварянето на Сандостатин LAR. **Неизпълнението им може да доведе до неуспех при прилагане на лекарството.**

- **Комплектът за инжектиране трябва да достигне стайна температура.** Извадете комплекта за инжектиране от хладилника и го оставете на стайна температура най-малко за 30 минути преди разтваряне, но за не повече от 24 часа.
- След добавяне на разтворителя, оставете флакона за 5 минути и се уверете че прахът се е **омокрил напълно**
- След омокрянето, **разклатете флакона с умерени движения** в хоризонтална посока най-малко за 30 секунди **докато получите еднородна суспензия**. Сандостатин LAR суспензията, трябва да се приготвя **непосредствено** преди приложение.

Сандостатин LAR трябва да се прилага само от опитен медицински специалист.

Стъпка 1

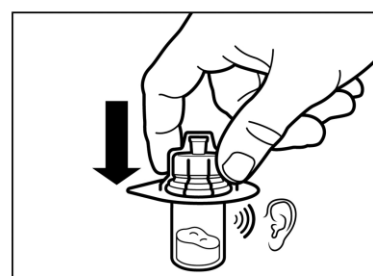
- Извадете от хладилника комплекта Сандостатин LAR
ВНИМАНИЕ: От съществено значение е да започнете разтварянето само след като комплектът за инжектиране достигне стайна температура. Оставете комплекта на стайна температура най-малко за 30 минути преди разтварянето, но за не повече от 24 часа.

Забележка: Ако е необходимо, комплектът за инжектиране може да бъде върнат обратно в хладилника.

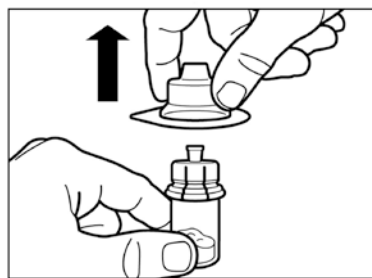


Стъпка 2

- Отстранете пластмасовата капачка от флакона и почистете гумената капачка на флакона с напоена със спирт кърпичка.
- Отстранете фолиото на опаковката на адаптора за флакон, но НЕ изваждайте адаптора от опаковката.
- Държейки опаковката на адаптора за флакон, поставете адаптора върху флакона и натиснете надолу докрай, докато щракне и се чуе звук „щрак“.

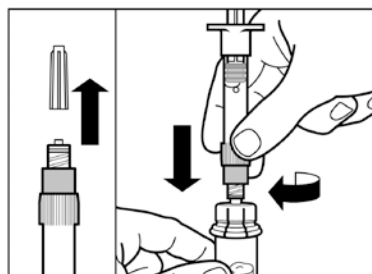


- Отстранете опаковката на адаптора за флакон с вертикално движение

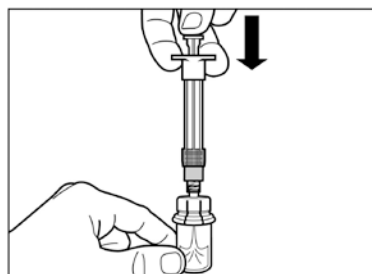


Стъпка 3

- Отстранете капачката от предварително напълнената спринцовка с разтворител и завинтете спринцовката върху адаптора за флакон.



- Бавно избутайте буталото надолу докрай, за да прехвърлите целия разтворител във флакона.

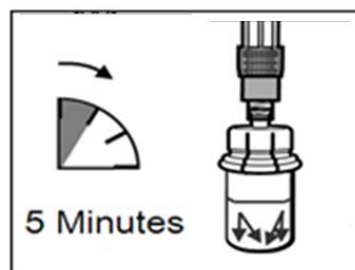


Стъпка 4

ВНИМАНИЕ: От съществено значение е да оставите флакона за 5 минути и да се уверите, че разтворителят напълно е омокрял праха.

Забележка: Тъй като е възможно във флакона да се получи леко свръхналягане, нормално е буталото да се движи нагоре.

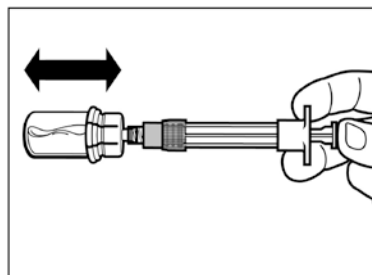
- На този етап подгответе пациента за инжекция.



Стъпка 5

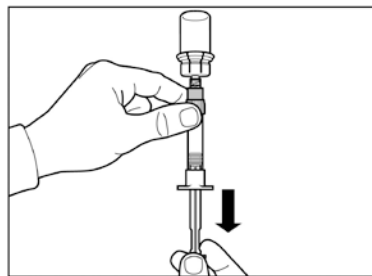
- След периода за омокряне се уверете, че буталото на спринцовката е натиснато докрай.

ВНИМАНИЕ: Дръжте натиснато буталото и разклащайте флакона с умерени движения в хоризонтално положение най-малко за 30 секунди, така че прахът да се разтвори напълно (еднородна млекоподобна суспензия). Ако прахът не е напълно разтворен, разклатете с умерени движения повторно за още 30 секунди.

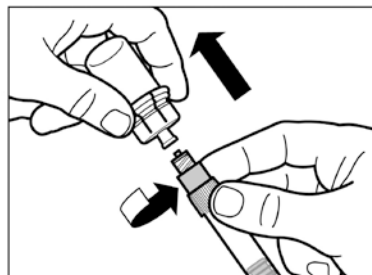


Стъпка 6

- Обърнете надолу спринцовката и флакона, бавно издърпайте буталото назад и изтеглете цялото съдържание на флакона в спринцовката.

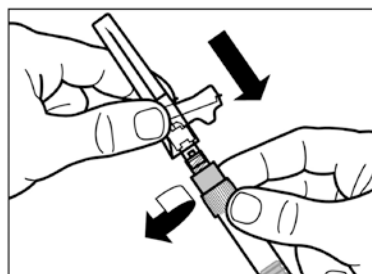


- Отвъртете спринцовката от адаптора за флакон.

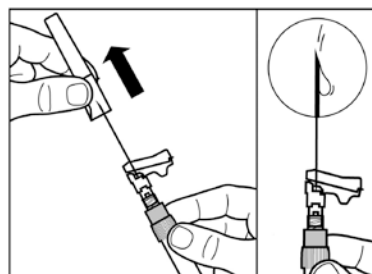


Стъпка 7

- Завинтете обезопасената инжекционна игла на спринцовката.
- Ако незабавното прилагане се забави, отново внимателно разклатете спринцовката, за да се гарантира еднородност на млекоподобната суспензия.
- Дезинфектирайте мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон.

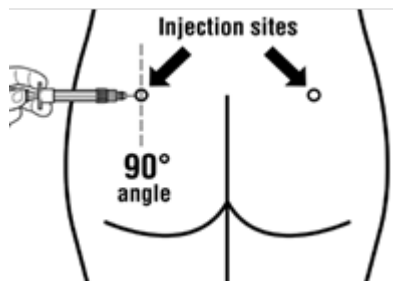


- Издърпайте защитната капачка по посока на иглата.
- Внимателно почукайте по спринцовката, за да отстраните всички видими мехурчета и ги изгоните от спринцовката.
- Продължете **незабавно** със Стъпка 8 за прилагане на пациента. Всяко забавяне може да доведе до утаяване.



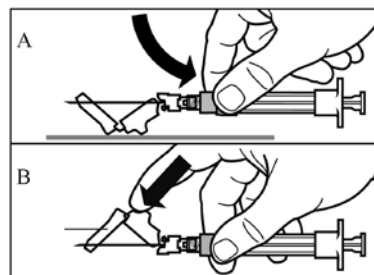
Стъпка 8

- Сандостатин LAR трябва да се прилага само като дълбока интрамускулна инжекция, **НИКОГА** интравенозно.
- Забодете цялата игла в левия или десния глутеален мускул под ъгъл 90° спрямо кожата.
- Бавно издърпайте буталото, за да се уверите, че не сте засегнали кръвоносен съд (ако сте засегнали кръвоносен съд, променете посоката).
- Бавно натиснете буталото до изпразването на спринцовката. Отстранете иглата от мястото на инжектиране и задействайте предпазителя (както е показано на Стъпка 9).



Стъпка 9

- Активирайте обезопасяващия предпазител на инжекционната игла по един от двата показани начина:
 - натиснете еластичната връзка на предпазителя към твърда повърхност (фигура А)
 - или натиснете еластичната връзка напред с пръста си (фигура В).
- Правилното активиране се потвърждава от издаването на звук „щрак“.
- Незабавно изхвърлете спринцовката (в подходящ контейнер).



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuernberg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandostatin LAR 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия: 20000366
Sandostatin LAR 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия: 20000367

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 04 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04 февруари 2018 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата www.bda.bg