

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
SANDOSTATIN LAR[®]
(Octeotide)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SANDOSTATIN[®] LAR[®] 10 mg Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα

SANDOSTATIN[®] LAR[®] 20 mg Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα.

SANDOSTATIN[®] LAR[®] 30 mg Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 11,200mg ή 22,400mg ή 33,600mg octreotide acetate ισοδύναμα προς 10, 20 ή 30mg octreotide (ως ελεύθερο πεπτίδιο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης (προγεμισμένη σύριγγα) για ενέσιμο εναιώρημα.

Κόνις : λευκή έως υπόλευκη κόνις

Διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα: διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το Sandostatin[®] LAR[®] είναι μια μακράς δράσης ενέσιμη depot μορφή οκτρεοτίδης.. Η κόνις (μικροσφαιρίδια για ενέσιμο εναιώρημα).απαιρείται στο διαλύτη αμέσως πριν την ενδομυϊκή ένεση

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

ή Θεραπεία της μεγαλακρίας σε:

³⁵₁₇ Συνέχιση της αγωγής σε ασθενείς που ελέγχονται ικανοποιητικά με υποδόρια χορήγηση SANDOSTATIN.

³⁵₁₇ Σε ασθενείς στους οποίους οι μέθοδοι της χειρουργικής επέμβασης, και της ακτινοθεραπείας κρίνονται ακατάλληλες ή είναι αναποτελεσματικές.

³⁵₁₇ Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξή της έως την εμφάνιση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

ή Για την ανακούφιση από τα συμπτώματα που συνοδεύουν τους λειτουργικούς γαστρεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, σε ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα ελέγχονται επαρκώς με υποδόρια χορήγηση Sandostatin

³⁵₁₇Όγκοι καρκινοειδείς με χαρακτηριστικά καρκινοειδούς συνδρόμου

³⁵₁₇VIP-ώματα

³⁵₁₇Γλυκαγόνωμα

³⁵₁₇ Γαστρίνωμα/Σύνδρομο Zollinger-Ellison συνήθως σε συνδυασμό με αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή H₂ ανταγωνιστές

³⁵₁₇ Ινσουλίνωμα για τον προεγχειρητικό έλεγχο της υπογλυκαιμίας και για τη θεραπεία συντήρησης

³⁵₁₇GRF-ώματα

Θεραπεία των ασθενών με μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, του μέσου εντέρου ή άγνωστης θέσεως του πρωτοπαθούς όγκου

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το SANDOSTATIN LAR[®] χορηγείται ενδομυϊκά, μόνο με βαθιά ενδογλουτιαία ένεση. Για επαναλαμβανόμενες ενδογλουτιαίες ενέσεις, θα πρέπει να γίνεται εναλλαγή μεταξύ του αριστερού και του δεξιού γλουτιαίου μυός (βλ. 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

Μεγαλακρία

Σε ασθενείς που ελέγχονται ικανοποιητικά με υποδόρια χορήγηση της συνηθισμένης θεραπευτικής δοσολογίας SANDOSTATIN, συνιστάται έναρξη της θεραπείας με 20mg SANDOSTATIN LAR ανά διαστήματα των 4 εβδομάδων για 3 μήνες, χωρίς να μεσολαβήσει περίοδος έκπλυσης του υποδορίου SANDOSTATIN. Στη συνέχεια, η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τα κλινικά συμπτώματα και τις συγκεντρώσεις ορού της GH (αυξητική ορμόνη) και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I)/σωματομεδίνης C.

Αν εντός της τρίμηνης περιόδου τα κλινικά συμπτώματα και οι βιοχημικές παράμετροι (GH και IGF I) δεν τεθούν υπό πλήρη έλεγχο (επίπεδα GH παραμένουν άνω των 5 μg/l), η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 30mg.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν συγκεντρώσεις GH σταθερά κάτω του 1μg/l και εξομαλυμένες συγκεντρώσεις ορού IGF I, και στους οποίους τα περισσότερα αναστρέψιμα σημεία και συμπτώματα της μεγαλακρίας έχουν εξαφανισθεί μετά από 3 μήνες θεραπείας, μπορούν να χορηγηθούν 10mg SANDASTATIN LAR. Σε αυτήν ειδικά την κατηγορία ασθενών συνιστάται η στενή παρακολούθηση και ο επαρκής έλεγχος των συγκεντρώσεων ορού GH και IGF I, καθώς και των κλινικών σημείων /συμπτωμάτων σ'αυτήν την χαμηλή δόση SANDOSTATIN LAR.

Σε ασθενείς στους οποίους οι μέθοδοι της χειρουργικής επέμβασης, και της ακτινοθεραπείας κρίνονται ακατάλληλες ή αναποτελεσματικές, ή κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη της ακτινοβολήσης έως την εμφάνιση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της συνιστάται σύντομη περίοδος υποδόριας χορήγησης SANDOSTATIN ώστε να αξιολογηθεί η ανταπόκριση και η συστηματική ανεκτικότητα στην οκτρεοτίδη πριν από την έναρξη της προαναφερθείσας θεραπευτικής αγωγής με SANDOSTATIN LAR.

Γαστρεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Θεραπεία ασθενών με συμπτώματα που σχετίζονται με λειτουργικούς γαστρεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους

Για ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα ελέγχονται επαρκώς με υποδόρια χορήγηση Sandostatin συνιστάται να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τη χορήγηση 20 mg του Sandostatin LAR ανά διαστήματα 4 εβδομάδων. Η υποδόρια χορήγηση του Sandostatin θα πρέπει να συνεχισθεί στη δοσολογία που υπήρξε αποτελεσματική επί 2 εβδομάδες μετά την πρώτη ένεση του Sandostatin LAR.

Για ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με υποδόρια χορήγηση Sandostatin συνιστάται να γίνει έναρξη της θεραπείας με υποδόρια χορήγηση Sandostatin σε δοσολογία 0,1 mg 3 φορές ημερησίως για σύντομο χρονικό διάστημα (περίπου 2 εβδομάδων) ώστε να εκτιμηθεί η ανταπόκριση και η συστηματική ανεκτικότητα της οκτρεοτίδης πριν την έναρξη της θεραπείας με Sandostatin LAR όπως αυτή περιγράφηκε ανωτέρω.

Για ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα και οι βιολογικοί δείκτες ελέγχονται ικανοποιητικά μετά 3 μηνών θεραπεία η δόση του Sandostatin LAR μπορεί να μειωθεί στα 10 mg χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες.

Για ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα ελέγχονται μόνο μερικώς μετά 3 μηνών θεραπεία η δόση του Sandostatin μπορεί να αυξηθεί στα 30 mg χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες.

Αν στη διάρκεια της θεραπείας με Sandostatin LAR διαπιστωθεί ότι εντείνονται τα συμπτώματα που συνδέονται με όγκους του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος γι'αυτές ειδικά τις ημέρες συνιστάται η πρόσθετη υποδόρια χορήγηση Sandostatin στην ίδια δόση που χρησιμοποιούνται πριν τη χορήγηση θεραπείας με το Sandostatin LAR, κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί κατά τους 2 πρώτους μήνες θεραπείας όταν ακόμη δεν έχουν επιτευχθεί οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της οκτρεοτίδης.

Θεραπεία των ασθενών με μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, του μέσου εντέρου ή άγνωστης θέσεως του πρωτοπαθούς όγκου

Η συνιστώμενη δόση του Sandostatin LAR είναι 30 mg χορηγούμενα ανά 4 εβδομάδες. (βλ. παράγραφο 5.1 φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Η θεραπεία με Sandostatin LAR για τον έλεγχο του όγκου θα πρέπει να συνεχίζεται όσο ο όγκος δεν παρουσιάζει εξέλιξη.

Χρήση σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία

Η επιβαρημένη νεφρική λειτουργία δεν επηρέασε την ολική έκθεση (AUC) στην οκτρεοτίδη κατά την υποδόρια χορήγησή της με τη μορφή του SANDOSTATIN. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του SANDOSTATIN LAR.

Χρήση σε ασθενείς με επιβαρημένη ηπατική λειτουργία

Σε μελέτη που έγινε με υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση του SANDOSTATIN αποδείχθηκε ότι η απεκκριτική ικανότητα ενδέχεται να είναι

μειωμένη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, αλλά όχι σε ασθενείς με λιπώδες ήπαρ. Λόγω του μεγάλου χρόνου δράσης της οκτρεοτίδης, δεν χρειάζεται να προσαρμοσθεί η δόση του SANDOSTATIN LAR σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Σε μελέτη που έγινε με υποδόρια χορήγηση του SANDOSTATIN, δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του SANDOSTATIN LAR σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Χρήση σε παιδιά

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του SANDOSTATIN LAR σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην οκτρεοτίδη ή οποιοδήποτε από τα συστατικά του φαρμάκου.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένου ότι οι όγκοι της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη μπορούν μερικές φορές να επεκταθούν προκαλώντας έτσι σοβαρές επιπλοκές (λ.χ. διαταραχές οπτικών πεδίων), είναι επιβεβλημένο όλοι οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά. Αν παρουσιασθούν ενδείξεις επεκτάσεως του όγκου θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής αγωγής.

Τα θεραπευτικά οφέλη μιας μείωσης των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης και ομαλοποίησης της συγκέντρωσης του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (IGF-1) σε θήλυς ασθενείς με μεγαλακρία θα μπορούσε πιθανά να αποκαταστήσει τη γονιμότητα. Σε γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίδονται συμβουλές για τη χρήση επαρκούς αντισύλληψης αν αυτό είναι απαραίτητο. (βλ. επίσης παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία)

Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με οκτρεοτίδη.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το καρδιαγγειακό

Έχουν αναφερθεί όχι συχνές περιπτώσεις βραδυκαρδίας. Ρυθμίσεις της δόσης φαρμάκων όπως βήτα αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ή παράγοντες που ελέγχουν την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να είναι απαραίτητες.

Χολόλιθοι και σχετιζόμενα συμβάματα.

Η εμφάνιση χολόλιθων αναφέρθηκε σε 15-30% των ατόμων που έκαναν μακρόχρονη υποδόρια χρήση Sandostatin. Η επίπτωση στον γενικό πληθυσμό (ηλικίας 40 έως 60 ετών) είναι περίπου της τάξης 5-20%

Στοιχεία που συλλέχθηκαν από την χορήγηση Sandostatin LAR για περιόδους έως 9 μήνες σε μεγαλακρικούς ασθενείς που προηγούμενα έκαναν θεραπεία με υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης υποδηλώνουν ότι το Sandostatin LAR δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης χολόλιθων περισσότερο από ότι η υποδόρια χρήση της Sandostatin. Συνιστάται η διενέργεια υπερηχογραφικού ελέγχου

των χοληφόρων πριν και ανά διαστήματα 6 μηνών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SANDOSTATIN LAR.

Σε περίπτωση που εμφανισθούν χολόλιθοι, αυτοί είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Οι συμπτωματικοί χολόλιθοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται είτε με διάλυση με χολικά οξέα είτε με χειρουργική επέμβαση.

Μεταβολισμός της γλυκόζης.

Λόγω της ανασταλτικής του δράσης στην αυξητική ορμόνη, τη γλυκαγόνη και την απελευθέρωση της ινσουλίνης το Sandostatin LAR μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση της γλυκόζης. Η μεταγευματική ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να επηρεαστεί όπως έχει αναφερθεί για ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης

Σε ασθενείς που ταυτόχρονα πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I το SANDOSTATIN LAR μπορεί να επηρεάζει τη ρύθμιση της γλυκόζης και οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μπορεί να μειωθούν. Σε μη διαβητικούς και σε διαβητικούς τύπου II με μερικώς ανέπαφα αποθέματα ινσουλίνης η υποδόρια χορήγηση του Sandostatin μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τις αυξήσεις της μεταγευματικής γλυκόζης. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται ο έλεγχος της γλυκόζης και της αντιδιαβητικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με ινσουλίνωμα η οκτρεοτίδη λόγω της μεγαλύτερης σχετικής ιδιότητας που έχει ν' αναστέλλει την έκκριση της GH και του γλυκαγόνου απ' ότι η ινσουλίνη και λόγω της μικρότερης διάρκειας της ανασταλτικής δράσης στην ινσουλίνη μπορεί ν' αυξήσει την ένταση και να επιτείνει τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θρέψη

Η οκτρεοτίδη μπορεί να μεταβάλλει την απορρόφηση των διατροφικών λιπών σε μερικούς ασθενείς.

Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 και μη φυσιολογικές δοκιμασίες κατά Schilling έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με οκτρεοτίδη. Συνιστάται έλεγχος των επιπέδων B12 σε ασθενείς με ιστορικό έλλειψης της βιταμίνης B12 κατά τη διάρκεια αγωγής με Sandostatin.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η οκτρεοτίδη περιορίζει, όπως έχει διαπιστωθεί, την εντερική απορρόφηση της κυκλοσπορίνης και επιβραδύνει εκείνη της σιμετιδίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της οκτρεοτίδης με βρωμοκρυπτίνη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της τελευταίας.

Περιορισμένος αριθμός δημοσιευμένων δεδομένων δείχνουν ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης μπορεί να μειώσουν τη μεταβολική κάθαρση συστατικών που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450 το οποίο μπορεί να συμβαίνει λόγω της καταστολής της αυξητικής ορμόνης. Επειδή δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί ότι η οκτρεοτίδη μπορεί να έχει αυτή τη δράση, άλλα φάρμακα που κατά κύριο λόγο μεταβολίζονται από το CYP3A4

και τα οποία έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κινιδίνη, terfenadine) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της οκτρεοτίδης σε εγκύους γυναίκες και σε θηλάζουσες μητέρες.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων σε ασθενείς με μεγαλακρία, εν τούτοις η έκβαση της κύησης είναι άγνωστη στις μισές περιπτώσεις περίπου. Οι περισσότερες γυναίκες εκτέθηκαν στην οκτρεοτίδη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε δόσεις που κυμαίνονταν από 100 έως 300 micrograms/day υποδοριώς χορηγούμενου Sandostatin ή 20 έως 30 mg/μήνα Sandostatin LAR.

Στα δύο τρίτα περίπου των περιπτώσεων με γνωστή έκβαση, οι γυναίκες επέλεξαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με οκτρεοτίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Στις περισσότερες περιπτώσεις με γνωστή έκβαση αναγέρθηκαν φυσιολογικά νεογνά αλλά επίσης και αρκετές αυτόματες αποβολές κατά το πρώτο τρίμηνο, και λίγα περιστατικά διακοπής της κύησης. Δε υπήρξαν περιστατικά συγγενών ανωμαλιών ή δυσπλασιών εξ' αιτίας της οκτρεοτίδης στα περιστατικά που ανέφεραν εκβάσεις κύησης.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες δυσμενείς επιδράσεις στην κύηση την εμβρυϊκή / νεογνική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη, εκτός από κάποια παροδική καθυστέρηση στη φυσιολογική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3 προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Η χορήγηση του Sandostatin σε εγκύους γυναίκες θα πρέπει να γίνεται μόνο εάν κρίνεται επιβεβλημένη.

Δεν είναι γνωστό αν η οκτρεοτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της οκτρεοτίδης στο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandostatin LAR.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις του SANDOSTATIN LAR στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται κατά τη θεραπεία με οκτρεοτίδη περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές του νευρικού συστήματος, ηπατοχολικές διαταραχές, και διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες με τη χορήγηση του SANDOSTATIN LAR ήταν διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία μετεωρισμός, κεφαλαλγία, χολολιθίαση, υπεργλυκαιμία και δυσκοιλιότητα. Άλλες συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη, εντοπισμένο άλγος, χολικό ίζημα, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (π.χ. μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, [TSH] μειωμένη συνολική T4 και μειωμένη ελεύθερη T4), χαλαρά κόπρανα, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, εμετός, εξασθένιση και υπογλυκαιμία.

Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος μπορεί να μοιάζουν με οξεία εντερική απόφραξη, χαρακτηριζόμενη από επιδεινούμενη διάταση της κοιλίας, έντονο επιγαστρικό άλγος ευαισθησία και αντίσταση των κοιλιακών τοιχωμάτων.

Παρόλο που το μετρούμενο λίπος στα κόπρανα μπορεί να αυξηθεί, δεν υπάρχουν ως σήμερα στοιχεία ότι η μακροχρόνια θεραπεία με οκτρεοτίδη έχει οδηγήσει σε διατροφική ανεπάρκεια εξ αιτίας δυσαπορρόφησης.

Σε πολύ σπάνια περιστατικά έχει αναφερθεί οξεία παγκρεατίτιδα τις πρώτες ώρες ή ημέρες της αγωγής με Sandostatin υποδορίως και υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπρόσθετα σε ασθενείς που λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα αγωγή με Sandostatin έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα οφειλόμενη σε χολολιθίαση.

Τόσο στους ασθενείς με μεγαλακρία όσο και σε αυτούς με καρκινοειδές σύνδρομο παρατηρήθηκαν μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος όπως επιμήκυνση του QT, αλλαγές του άξονα, πρόωμη επαναπόλωση, χαμηλά δυναμικά, αλλαγή της σχέσης, R/S, χαμηλή πρόοδος του R κύματος και μη ειδικές αλλαγές του ST-T έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με οξική οκτρεοτίδη. Εντούτοις, η σχέση αυτών των συμβαμάτων με την οξική οκτρεοτίδη δεν είναι εδραιωμένη διότι πολλοί μεγαλακρικοί και ασθενείς με καρκινοειδές παρουσιάζουν υποκείμενες καρδιακές νόσους (βλ. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1) έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές μελέτες με οκτρεοτίδη και από αυθορμητώς αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με την συχνότητα εμφάνισης, οι πιο συχνές πρώτα, ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. Σε κάθε ομάδα οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με σειρά μειωμένης σοβαρότητας:

Πίνακας 1

Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός
Συχνές:	Δυσπεψία έμετος, κοιλιακή διάταση στεατόρροια, χαλαρά κόπρανα αποχρωματισμός των κοπράνων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές:	ζάλη
Διαταραχές του ενδοκρινικού	

συστήματος	
Συχνές:	Υποθερεοειδισμός, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (π.χ.μειωμένη TSH, μειωμένη συνολική T4 και μειωμένη ελεύθερη T4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές	Χολολιθίαση
Συχνές:	Χολοκυστίτιδα, χολικό ίζημα, υπερχολερυθριναιμία.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία.
Συχνές:	Υπογλυκαιμία, ανοχή γλυκόζης διαταραγμένη ανορεξία. αφυδάτωση
Όχι συχνές:	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Εντοπισμένο άλγος στο σημείο της ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα αλωπεκία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Δύσπνοια
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Βραδυκαρδία,
Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Δεν είναι πάντοτε δυνατόν να καθοριστεί η συχνότητα και η σχέση με την έκθεση στο φάρμακο.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία, αλλεργία/ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Οξεία παγκρεατίτιδα, οξεία ηπατίτιδα χωρίς χολόσταση, χολοστατική ηπατίτιδα, χολόσταση, ίκτερος χολοστατικός ίκτερος,
Καρδιακές διαταραχές	Αρρυθμία
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλτρανσφεράσης

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί περιορισμένος αριθμός περιστατικών τυχαίας υπερδοσολογίας με το Sandostatin LAR. Οι δόσεις κυμαίνονταν από 100 mg έως 163 mg/ μήνα. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν εξάψεις.

Έχουν αναφερθεί ασθενείς με καρκίνο που ελάμβαναν Sandostatin LAR έως 60mg/μήνα, και έως 90mg/2 εβδομάδες. Οι δόσεις αυτές ήταν γενικά καλλά ανεκτές. Εν τούτοις, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί: συχνοουρία, κατάθλιψη, άγχος και έλλειψη συγκέντρωσης.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντι-αυξητική ορμόνη. ATC κωδικός: H01CB02

Η οκτρεοτίδη είναι συνθετικό οκταπεπτίδιο, ανάλογο της φυσιολογικής σωματοστατίνης, με παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις αλλά με σημαντικώς παρατεταμένη διάρκεια δράσεως. Αναστέλλει την έκκριση πεπτιδίων του γαστρεντεροπαγκρεατικού (ΓΕΠ) ενδοκρινικού συστήματος και της αυξητικής ορμόνης.

Σε ζώα, η οκτρεοτίδη είναι αναστολέας εκλύσεως αυξητικής ορμόνης, γλυκαγόνου, και ινσουλίνης, ισχυρότερος από την σωματοστατίνη, με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την καταστολή της αυξητικής ορμόνης και του γλυκαγόνου.

Σε υγιή άτομα, η οκτρεοτίδη, όπως και η σωματοστατίνη, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει:

³⁵₁₇ την έκλυση της αυξητικής ορμόνης που προκαλείται μετά από διέγερση με αργινίνη και την υπογλυκαιμία μετά από άσκηση ή από χορήγηση ινσουλίνης,

³⁵₁₇ την μετά από λήψη τροφής έκλυση ινσουλίνης, γλυκαγόνου, γαστρίνης και άλλων πεπτιδίων του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος και την έκλυση ινσουλίνης και γλυκαγόνου μετά από διέγερση με αργινίνη, και

³⁵₁₇ την προκαλούμενη με την TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) έκλυση της TSH (Thyroid Stimulating Hormone).

Σε υγιή άτομα, η οκτρεοτίδη διαφέρει από τη σωματοστατίνη στο ότι αναστέλλει την GH επιλεκτικά σε σχέση με την ινσουλίνη και στο ότι η διακοπή της χορήγησής της δεν ακολουθείται από υπερέκκριση ορμονών (π.χ. GH σε μεγαλακρικούς).

Σε *μεγαλακρικούς ασθενείς*, το SANDOSTATIN LAR, μία νέα μορφή της οκτρεοτίδης, κατάλληλο για επαναλαμβανόμενη χορήγηση ανά τέσσερις εβδομάδες, επιφέρει σταθερές, θεραπευτικές συγκεντρώσεις πλάσματος οκτρεοτίδης, μειώνοντας σταθερά την GH και εξομαλύνει τις στάθμες πλάσματος IGF I στην πλειονότητα των ασθενών. Στους περισσότερους ασθενείς το SANDOSTATIN LAR μειώνει σημαντικά τα κλινικά συμπτώματα της νόσου, όπως κεφαλαλγία, υπεριδρωσία, παραισθησίες, αίσθημα κόπωσης, οστεοαρθραλγία και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Έχει αναφερθεί ότι σε μεμονωμένους ασθενείς με αδένωμα της υποφύσεως που εκκρίνει GH, το SANDOSTATIN LAR επέφερε συρρίκνωση του όγκου.

Σε *ασθενείς με λειτουργικούς ενδοκρινικούς όγκους του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος* η θεραπεία με Sandostatin LAR παρέχει συνεχή έλεγχο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Οι επιδράσεις της οκτρεοτίδης σε διαφορετικούς τύπους γαστρεντεροπαγκρεατικών όγκων έχουν ως εξής:

Καρκινοειδείς όγκοι: Η χορήγηση οκτρεοτίδης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα του δερματικού ερυθήματος και της διάρροιας. Σε πολλές περιπτώσεις η δράση αυτή συνοδεύεται από πτώση της σεροτονίνης πλάσματος και μειωμένη απέκκριση από τα ούρα του 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος.

Βιψώματα: Το βιοχημικό χαρακτηριστικό αυτών των όγκων είναι η υπερπαραγωγή αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου (vasoactive intestinal peptide-VIP). Στις περισσότερες περιπτώσεις η χορήγηση οκτρεοτίδης οδηγεί σε ανακούφιση της βαριάς εκκριτικής διάρροιας που είναι αντιπροσωπευτική της νόσου και σε επακόλουθη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η δράση αυτή συνοδεύεται από βελτίωση των συνδεδεμένων ηλεκτρολυτικών διαταραχών π.χ. υποκαλιαιμία και έτσι καθίσταται δυνατή η διακοπή της εντερικής και παρεντερικής χορήγησης συμπληρωματικών ηλεκτρολυτών. Σε μερικούς ασθενείς η απεικόνιση σε υπολογιστή της αξονικής τομογραφίας, υποδηλώνει επιβράδυνση ή ανάσχεση της εξέλιξης του όγκου ή ακόμα και συρρίκνωση του ιδιαίτερα σε ηπατικές μεταστάσεις. Η κλινική βελτίωση συνοδεύεται συνήθως από μείωση των επιπέδων του VIP στο πλάσμα τα οποία μπορεί να πέσουν εντός της φυσιολογικής περιοχής τιμών.

Γλυκαγονώματα: Η χορήγηση οκτρεοτίδης οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις σε αξιόλογη βελτίωση του μεταναστευτικού νεκρολυτικού εξανθήματος που είναι χαρακτηριστικό σε αυτή τη πάθηση. Η επίδραση της οκτρεοτίδης στην κατάσταση του ήπιου σακχαρώδους διαβήτη που σημειώνεται συχνά δεν είναι σεσημασμένη και γενικά δεν οδηγεί σε μείωση των απαιτήσεων για ινσουλίνη ή για υπογλυκαιμικούς παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα. Σ'εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν

διάρροια η οκτρεοτίδη προκαλεί βελτίωση της και ως εκ τούτου οδηγεί σε αύξηση του βάρους. Μονολότι η χορήγηση οκτρεοτίδης οδηγεί συχνά σε άμεση μείωση της στάθμης του γλυκαγόνου στο πλάσμα, γενικά η μείωση αυτή δεν διατηρείται καθ'όλη την παρατεταμένη περίοδο χορήγησης παρά τη συνεχή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Γαστρινώματα/Σύνδρομο Zollinger-Ellison: Μονολότι η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή με παράγοντες που παρεμποδίζουν τους H₂ υποδοχείς θέτει υπό έλεγχο την υποτροπιάζουσα πεπτική εξέλκωση που σημειώνεται ως αποτέλεσμα της χρόνιας διεγερόμενης από τη γαστρίνη υπερέκκρισης γαστρικού ο έλεγχος αυτός είναι μάλλον ατελής. Η διάρροια μπορεί επίσης να είναι ένα προεξάρχον σύμπτωμα που δεν ανακουφίζεται σ'όλους τους ασθενείς με αυτή τη θεραπεία. Η οκτρεοτίδη από μόνη της ή σε συνδυασμό με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή με ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων μπορεί να μειώσει την υπερέκκριση γαστρικού οξέος και να βελτιώσει τα συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενης της διάρροιας. Ενδέχεται επίσης να ανακουφιστούν και άλλα συμπτώματα που πιθανώς οφείλονται στην παραγωγή πεπτιδίων από τον όγκο π.χ. δερματικό ερύθημα. Οι στάθμες της γαστρίνης στο πλάσμα πέφτουν σε ορισμένους ασθενείς.

Ινσουλινώματα: Η χορήγηση οκτρεοτίδης προκαλεί πτώση της κυκλοφορούσας ανοσοαντιδραστικής ινσουλίνης. Σε ασθενείς με εγχειρήσιμους όγκους η οκτρεοτίδη μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση και διατήρηση της νορμογλυκαιμίας προεγχειρητικώς. Σε ασθενείς με καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους που δεν επιδέχονται χειρουργική επέμβαση ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να βελτιωθεί ακόμα και χωρίς ταυτόχρονη παρατεταμένη μείωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας ινσουλίνης.

GRF-ώματα: Πρόκειται για σπάνιους όγκους που χαρακτηρίζονται από παραγωγή του εκλυτικού παράγοντα της αυξητικής ορμόνης μόνου ή σε συνδυασμό με άλλα δραστικά πεπτίδια. Η οκτρεοτίδη βελτιώνει τα χαρακτηριστικά και συμπτώματα της επακόλουθης μεγαλακρίας. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην αναστολή της έκκρισης του GRF και της αυξητικής ορμόνης και μπορεί να οδηγήσει σε περιστολή της μεγένθυσης της υπόφυσης.

Μεταστατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι, του μέσου εντέρου ή άγνωστης θέσεως του πρωτοπαθούς όγκου

Μια Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PROMID) έδειξε ότι το Sandostatin LAR ανέστειλε την ανάπτυξη των όγκων σε ασθενείς με μεταστατικούς Νευροενδοκρινείς όγκους του μέσου εντέρου.

85 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν Sandostatin LAR 30 mg κάθε εβδομάδα (n=42) ή εικονικό φάρμακο (n=43) για 18 μήνες ή έως ότου υπάρξει εξέλιξη του όγκου ή θάνατος.

Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν: χωρίς προηγούμενη θεραπεία, ιστολογικά επιβεβαιωμένοι, τοπικά ανεγχείρητοι ή μεταστατικοί, καλά διαφοροποιημένοι λειτουργικά ενεργοί ή ανενεργοί νευροενδοκρινείς όγκοι /καρκινώματα, με τον πρωτογενή όγκο να εντοπίζεται στο μέσο έντερο, ή να είναι άγνωστης προέλευσης αλλά για τους οποίους πιστεύονταν ότι προέρχονταν από το μέσο

έντερο, αν πρωτογενής όγκος στο πάγκρεας το θώρακα, ή άλλη θέση είχε αποκλεισθεί.

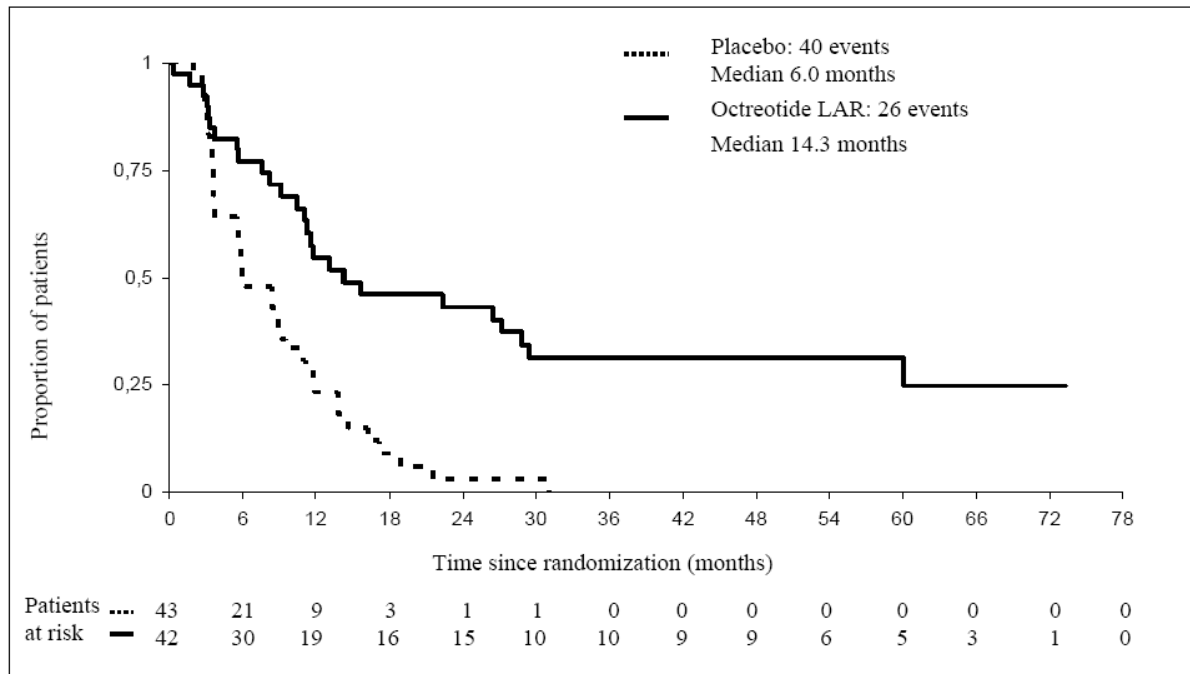
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος ως την εξέλιξη του όγκου, ή θάνατος σχετιζόμενος με τον όγκο.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς) παρατηρήθηκαν 26 και 41 εξελίξεις του όγκου και θάνατοι που σχετιζόνταν με τον όγκο στις ομάδες του Sandostatin LAR και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 έως 0,55. p-value =.000015).

Στη συντηρητική ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας στη οποία 3 ασθενείς αποκλείσθηκαν κατά την τυχαιοποίηση, 26 και 40 εξελίξεις ή θάνατοι σχετιζόμενοι με τον όγκο, παρατηρήθηκαν στην ομάδα του Sandostatin LAR και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. (HR=0,34; 95% CI, 0,20 έως 0,59. p-value =0.000072; Σχήμα 1). Ο διάμεσος χρόνος ως την εξέλιξη του όγκου ήταν 14,3 μήνες (95% CI, 11,0 to 28,8 μήνες) στην ομάδα του Sandostatin LAR και 6,0 μήνες (95% CI, 3,7 έως 9,4 μήνες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανάλυση του πληθυσμού σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PP) κατά την οποία επιπρόσθετοι ασθενείς αποκλείσθηκαν κατά το τέλος της θεραπείας της μελέτης εξέλιξη του όγκου, ή θάνατος σχετιζόμενος με τον όγκο παρατηρήθηκε σε 19 και 38 λήπτες Sandostatin LAR και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 έως 0,45. p-value =0.0000036).

Σχήμα 1 Kaplan-Meier εκτίμηση TTP (χρόνος έως εξέλιξη) που συγκρίνει Sandostatin LAR με εικονικό φάρμακο (συντηρητικός πληθυσμός ITT)



Logrank test stratified by functional activity: P=0.000072, HR= 0.34 [95%-CI: 0.20–0.59]

Table 1 TTP ανά πληθυσμούς ανάλυσης.

	TTP περιστατικά		Διάμεσος TTP μήνες [95% C.I.]		HR [95% C.I.] p-value *
	Sandostatin LAR	Εικονικό φάρμακο	Sandostatin LAR	Εικονικό φάρμακο	
ITT	26	41	NR	NR	0.32 [95% CI, 0.19 to 0.55] P=0.000015
cITT	26	40	14.3 [95% CI, 11.0 to 28.8]	6.0 [95% CI, 3.7 to 9.4]	0.34 [95% CI, 0.20 to 0.59] P=.000072
PP	19	38	NR	NR	0.24 [95% CI, 0.13 to 0.45] P =0.0000036

NR=δεν αναφέρθηκε (not reported). HR=αναλογία κινδύνου(hazard ratio). TTP=χρόνος ως την εξέλιξη του όγκου (time to tumor progression) ITT=πρόθεση θεραπείας(intention to treat). cITT=συντηρητικός (conservative) ITT. PP=(σύμφωνα με το πρωτόκολλο)per protocol

***Δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης διαστρωματωμένη σύμφωνα με τη λειτουργική δραστηριότητα**

Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με λειτουργικά ενεργούς (HR = 0,23; 95% CI, 0,09 to 0,57) και ανενεργούς όγκους (HR = 0,25; 95% CI, 0,10 to 0,59).

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, σταθεροποίηση της νόσου παρατηρήθηκε στο 66% των ασθενών στην ομάδα του Sandostatin LAR και το 37 % των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση το σημαντικό κλινικό όφελος του Sandostatin LAR που παρατηρήθηκε σε αυτή την προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση η ένταξη σταμάτησε

Η ασφάλεια του Sandostatin LAR σε αυτή τη μελέτη ήταν σύμφωνη με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από εφ'άπαξ ενδομυϊκές ενέσεις SANDOSTATIN LAR, μέγιστη συγκέντρωση ορού οκτρεοτίδης επιτυγχάνεται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση ακολουθούμενη από μια σταδιακή μείωση σε ένα χαμηλό μη ανιχνεύσιμο επίπεδο οκτρεοτίδης μέσα σε 24 ώρες. Μετά αυτό το πρώτο μέγιστο, την ημέρα 1 η συγκέντρωση της οκτρεοτίδης παραμένει στην πλειονότητα των ασθενών σε επίπεδα κάτω των θεραπευτικών για τις επόμενες 7 ημέρες από τη χορήγηση του SANDOSTATIN LAR. Στη συνέχεια οι συγκεντρώσεις της οκτρεοτίδης αυξάνονται ξανά και επιτυγχάνονται θεραπευτικές στάθμες που διατηρούνται σταθερές από τη ημέρα περίπου 14η και για τις ακόλουθες 3 με 4 εβδομάδες. Το μέγιστο επίπεδο κατά τη διάρκεια της ημέρας 1 είναι χαμηλότερο από τα επίπεδα στη φάση σταθεροποίησης και όχι περισσότερο από το 0,5 % της συνολικής απελευθέρωσης του φαρμάκου που παρουσιάζεται την ημέρα 1. Μετά την 42η ημέρα, η συγκέντρωση οκτρεοτίδης μειώνεται αργά.

Σε ασθενείς με μεγαλακρία, οι σταθερές συγκεντρώσεις οκτρεοτίδης υπολογίστηκαν στα 358, 926 και 1710ng/L για εφ'άπαξ δόσεις των 10, 20 και 30mg Sandostatin LAR αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ορού κατά την

σταθεροποιημένη κατάσταση που επιτυγχάνονται ύστερα από 3 χορηγήσεις, ανά διαστήματα 4 εβδομάδων, είναι αυξημένες κατά ένα παράγοντα της τάξης του 1,6 έως 1,8 και υπολογίσθηκαν στα 1570 ng/L και 2384 ng/L μετά από πολλαπλές ενέσεις των 20mg και 30mg Sandostatin LAR, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους οι μέσες (και διάμεσες) συγκεντρώσεις σταθεράς κατάστασης της οκτρεοτίδης στον ορό ύστερα από πολλαπλές χορηγήσεις του Sandostatin LAR με ενέσεις των 10mg, 20mg, και 30mg που δόθηκαν ανά διαστήματα των 4 εβδομάδων αυξήθηκαν επίσης ευθέως ανάλογα προς τη δόση και ανήλθαν σε 1231(894) ng/L, 2620 (2270) ng/L και 3928(3010) ng/L, αντίστοιχα.

Δεν σημειώθηκε συσσώρευση της οκτρεοτίδης πέραν αυτής που αναμενόταν από τα προφίλ επικαλυπτόμενης απελευθέρωσης για διάρκεια χορήγησης του Sandostatin LAR που έφτασε έως τις 28 δόσεις χορηγούμενες 1 φορά μηνιαίως.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οκτρεοτίδης μετά από μια ένεση Sandostatin LAR αντικατοπτρίζει το προφίλ απελευθέρωσης από το πολυμερές υπόστρωμα και την βιοαποικοδόμησή του. Από τη στιγμή που απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία, η οκτρεοτίδη κατανέμεται σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακοκινητικές ιδιότητες όπως περιγράφονται από την υποδόρια χορήγηση. Ο όγκος κατανομής της οκτρεοτίδης σε σταθερή κατάσταση είναι 0.27 l/kg και η ολική κάθαρση του οργανισμού 160ml/min. Το ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι 65%. Το ποσό οκτρεοτίδης που δεσμεύεται στα κύτταρα του αίματος είναι αμελητέο.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Οξεία Τοξικότητα

Μελέτες οξείας τοξικότητας που έγιναν σε ποντικούς απέδωσαν για την οκτρεοτίδη LD₅₀ ίση με 72 mg/kg κατά την ενδοφλέβια οδό και 470 mg/kg κατά την υποδόρια οδό. Στους επίμυες, η οξεία ενδοφλέβια τιμή LD₅₀ για την οκτρεοτίδη βρέθηκε ίση με 18 mg/kg. Η οξική οκτρεοτίδη έγινε καλά ανεκτό από σκύλους που λάμβαναν έως 1 mg/ml σωματικού βάρους με ενδοφλέβια ένεση bolus.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτη επαναλαμβανόμενης χορήγησης που εκτελέστηκε σε επίμυες με ενδομυϊκή ένεση 2.5 mg SANDOSTATIN LAR σε μικροσφαιρίδια των 50 μg ανά 4 εβδομάδες για περίοδο 21 εβδομάδων, με νεκροψία την 26 εβδομάδα, δεν παρατηρήθηκαν κατά τη νεκροψία ευρήματα σχετιζόμενα με το φάρμακο. Τα μοναδικά αξιόλογα ιστοπαθολογικά ευρήματα εμφανίσθηκαν και στην ομάδα ελέγχου και ήταν αντιστρεπτή κοκκιοματώδης μυοσίτιδα στο σημείο της ένεσης, οφειλόμενη στα μικροσφαιρίδια. Ύστερα από μία μοναδική ενδομυϊκή ένεση SANDOSTATIN LAR σε επίμυες και σε κουνέλια, η βιοαποικοδόμηση των μικροσφαιριδίων είχε ολοκληρωθεί ως την 75η ημέρα από τη χορήγηση και στα δύο είδη.

Μεταλλαξιογόνος δράση

Η οκτρεοτίδη και οι μεταβολίτες του στερούνται *in vitro* μεταλλαξιογόνου δράσης, όπως έδειξαν έγκυρα συστήματα δοκιμών με κύτταρα από βακτήρια και θηλαστικά. Αυξημένη συχνότητα χρωματοσωματικών μετατροπών παρατηρήθηκαν *in vitro* σε κύτταρα V79 από κινέζικα hamsters, όμως μόνο σε υψηλές και κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις. Πάντως, οι χρωματοσωματικές εκτοπίες δεν εμφανίσθηκαν αυξημένες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα επωασμένα *in vitro* με οξική οκτρεοτίδη. Σε *in vivo* μελέτες δεν παρατηρήθηκε κλασματογόνος δράση στο μυελό των οστών ποντικών, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια οκτρεοτίδη (δοκιμασία μικροπυρήνων), ούτε υπήρξαν ενδείξεις γονοτοξικότητας σε αρσενικούς ποντικούς με την μέθοδο της αποκατάστασης DNA σε κεφαλές σπερματοζωαρίων. Τα μικροσφαιρίδια στερήθηκαν μεταλλαξιογόνου δράσης σε πιστοποιημένη *in vitro* δοκιμασία βακτηριακών κυττάρων.

Καρκινογένεση /χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες που έγιναν σε επίμυες με υποδόρια χορήγηση ημερησίων δόσεων έως και 1,25 mg/kg σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν ινοσαρκώματα, κυρίως σε μεγάλο αριθμό αρρένων πειραματόζωων, στο σημείο της υποδόριας ένεσης κατά τη 52η, 104η και 113η/116η εβδομάδα. Εντοπισμένοι όγκοι εμφανίσθηκαν και στην ομάδα ελέγχου, που όμως αποδόθηκαν σε παθολογική ινοπλασία εξαιτίας της παρατεταμένης ερεθιστικής δράσης στα σημεία ενέσεως, η οποία ενισχύεται από το όξινο μέσο γαλακτικού οξέος /μαννιτόλης. Όπως φαίνεται, αυτή η μη συγκεκριμένη ιστική αντίδραση παρουσιάζεται ειδικά στους επίμυες. Νεοπλασματικές αλλοιώσεις δεν παρατηρήθηκαν ούτε σε ποντικούς οι οποίοι καθημερινά λάμβαναν SANDOSTATIN υποδορίως σε δόσεις έως 2 mg/kg επί 98 εβδομάδες, αλλά ούτε και σε σκύλους που ελάμβαναν καθημερινές υποδόριες δόσεις του φαρμάκου επί 52 εβδομάδες.

Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 116 εβδομάδων που έγιναν σε επίμυες με υποδόρια χορήγηση SANDOSTATIN αποκάλυψε επίσης αδενοκαρκινώματα της μήτρας και του ενδομητρίου, με στατιστικά αξιόλογη συχνότητα εμφάνισης για την υψηλότερη υποδόρια δόση των 1,25 mg/kg ημερησίως. Το εύρημα αυτό συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίτιδας, ελαττωμένο αριθμό ωθητικών ωχρών σωματίων, μειωμένα μαστικά αδενώματα και διεύρυνση των αδένων και του αυλού της μήτρας, γεγονός που παραπέμπει σε έλλειψη ορμονικής ισορροπίας. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν με σαφήνεια ότι οι όγκοι αυτοί στους ποντικούς είναι ειδικό προς το είδος και δε συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Τοξικότητα αναπαραγωγής

Προγεννητικές, περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες καθώς και μελέτες γονιμότητας που έγιναν σε θηλυκούς επίμυες δεν αποκάλυψαν δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στην ανάπτυξη των νεογνών για ημερήσιες υποδόριες δόσεις έως 1 mg/kg σωματικού βάρους. Παρατηρήθηκε παροδική επιβράδυνση της φυσιολογικής ανάπτυξης των μικρών, όμως

αποδόθηκε στην αναστολή της GH λόγω υπερβολικής φαρμακοδυναμικής δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων :

Φιαλίδιο

Πολυ (DL-λακτίδιο-γλυκολίδιο)-μαννιτόλη

Φύσιγγα

Καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, άλας με νάτριο, μαννιτόλη, ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Τα ενέσιμα μικροσφαιρίδια SANDOSTATIN LAR πρέπει να χρησιμοποιούνται απ' ευθείας μέσα από τον περιέκτη μιας δόσης, χωρίς ανάμιξη με άλλα προϊόντα. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν στοιχεία για την συμβατότητά τους με άλλα προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος :

Πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία 2 έως 8°C (ψυγείο) προστατευμένο από το φως. Το φιαλίδιο πρέπει να φυλάσσεται στη συσκευασία. Το SANDOSTATIN LAR μπορεί να παραμείνει σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C κατά τη ημέρα της χορήγησής του. Εν τούτοις το εναιώρημα πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν την ενδομυϊκή ένεση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει :

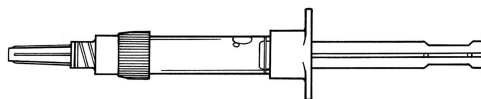
³⁵/₁₇ Ένα γυάλινο φιαλίδιο των 5ml, με το δραστικό συστατικό σε μορφή κόνεως σε μικροσφαιρίδια. Το γυάλινο φιαλίδιο φέρει ελαστικό πώμα από λάστιχο επεξεργασμένο με Teflon και καλύπτεται με έλασμα αποσφράγισης από αλουμίνιο.

³⁵/₁₇ 1 προγεμισμένη σύριγγα (διαλύτης) με όγκο 2,5 ml.

³⁵/₁₇ 2 βελόνες (40mm, διάμετρος παροχής 19).

6.6 Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού

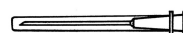
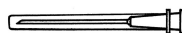
Οδηγίες για την ενδομυϊκή χορήγηση του Sa



ΓΙΑ ΒΑΘΙΑ ΕΝΔΟΓΛΟΥΤΙΑΙΑ ΕΝΕΣΗ, MONON: Περιεχόμενο χάρτινου περιέκτη



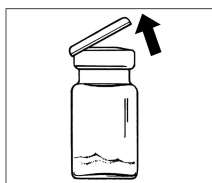
Φιαλίδιο που περιέχει Sandostatin LAR



Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει το διαλύτη και δύο βελόνες

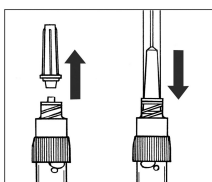
Ακολουθείστε τις οδηγίες προσεκτικά ώστε να είστε βέβαιοι ότι επετεύχθει πλήρης εμποτισμός της κόνεως και δημιουργία ομοιόμορφου εναιωρήματος πριν την ενδομυϊκή ένεση.

Το εναιώρημα του Sandostatin LAR πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν τη χορήγηση. Το Sandostatin LAR πρέπει να χορηγείται από άτομο εξειδικευμένο



Το φιαλίδιο του Sandostatin LAR και η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου.

Αφαιρέστε το έλασμα αποσφράγισης του φιαλιδίου όπου περιέχεται το Sandostatin LAR. Βεβαιωθείτε, χτυπώντας ελαφρά το φιαλίδιο, ότι η κόνις είναι στο κάτω μέρος του φιαλιδίου



Απομακρύνετε το πόμα από τη σύριγγα.

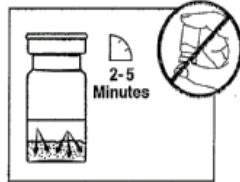
Προσαρμόστε μια από τις παρεχόμενες βελόνες στη παρεχόμενη προγεμισμένη σύριγγα.



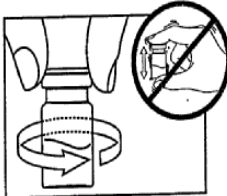
Απολυμάνετε το ελαστικό πόμα του φιαλιδίου με οινόπνευμα. Εισαγάγετε τη βελόνα στο κέντρο του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου του Sandostatin LAR.



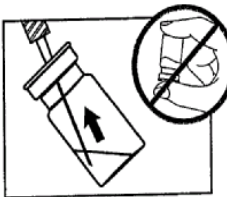
Χωρίς να διαταράξετε τη σκόνη Sandostatin LAR, προσθέστε με ήπιες κινήσεις όλον τον διαλύτη στο φιαλίδιο ακουμπώντας την άκρη της βελόνας στο τοίχωμα του φιαλιδίου και αδειάζοντας τη σύριγγα απαλά στο εσωτερικό του φιαλιδίου. Μην εγχύετε το διαλύτη απευθείας στη σκόνη. Αφαιρέστε τη βελόνα από το φιαλίδιο.



Μην ανακινείτε το φιαλίδιο μέχρις ότου ο διαλύτης έχει διαβρέξει τη σκόνη Sandostatin LAR (για τουλάχιστον 2-5 λεπτά). Χωρίς να αναποδογυρίσετε το φιαλίδιο ελέγξτε τη σκόνη στα τοιχώματα και στο κάτω μέρος του φιαλιδίου. Εάν υπάρχουν στίγματα ξηράς σκόνης, αφήστε ανεμπόδιστα τον εμποτισμό να συνεχισθεί. Σε αυτό το στάδιο, ετοιμάστε τον ασθενή για την ένεση.



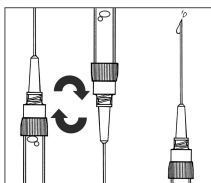
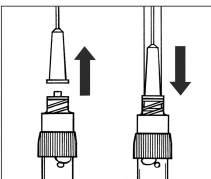
Όταν έχει επιτευχθεί ο πλήρης εμποτισμός, περιδινήστε το φιαλίδιο ελαφρά για περίπου 30 με 60 δευτερόλεπτα μέχρι να σχηματισθεί ένα ομοιογενές γαλακτώδες εναιώρημα. **Μην αναταράξετε το φιαλίδιο με δύναμη** διότι μπορεί να σχηματισθούν συσσωματώματα, αχρηστεύοντας το εναιώρημα.



Αμέσως επανεισάγετε τη βελόνα, δια μέσου του ελαστικού πώματος και κατόπιν, με τη μύτη της βελόνας προς τα κάτω και το φιαλίδιο σε θέση που να σχηματίζει γωνία 45° μοιρών αποσύρετε αργά όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα. **Μην αναποδογυρίζετε το φιαλίδιο** κατά το διάστημα που γεμίζει η σύριγγα γιατί αυτό μπορεί να επιδράσει στην ποσότητα που απορροφάται.

Είναι φυσιολογικό μικρές ποσότητες του εναιωρήματος να παραμείνουν στα τοιχώματα και στο πάτο του φιαλιδίου. Αυτό υπολογίζεται ως περίσσεια.

Αμέσως αλλάζετε τη βελόνα (παρέχεται στη συσκευασία).



Η χορήγηση πρέπει να γίνει αμέσως μετά τη παρασκευή του εναιωρήματος. Αναστρέψτε απαλά τη σύριγγα για να διατηρηθεί η ομοιογένεια του εναιωρήματος. Απομακρύνετε τυχόν αέρα από τη σύριγγα.



Απολυμάνετε το σημείο της ένεσης με οινόπνευμα.

Εισάγετε τη βελόνα στον αριστερό ή δεξιό γλουτό και σύρετε προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας ώστε να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα δεν διαπέρασε αιμοφόρο αγγείο. Κάνετε βαθιά ενδογλουτιαία ένεση με σταθερή πίεση. Εάν η βελόνα μπλοκάρει τοποθετείστε μια καινούργια βελόνα της ίδιας διαμέτρου (0,9 mm, 20 gauge).

Το Sandostatin LAR πρέπει να χορηγείται με βαθιά ενδογλουτιαία ένεση και ποτέ ενδοφλέβια. Σε περίπτωση που η βελόνα διαπεράσει αιμοφόρο αγγείο, επιλέξτε άλλο σημείο για την ένεση.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας Νο. 1,
144 51 Μεταμόρφωση

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ SmPC ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ