

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Sandostatin 50 míkrog/ml og 100 míkrog/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ein 1 ml lykja inniheldur 50 míkrog eða 100 míkrog af octreotídi (sem octreotíðacetat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum og lækkun á gildum vaxtarhormóns (GH) og IGF-1 í plasma hjá sjúklingum með æsavöxt (acromegaly) sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á með skurðaðgerð eða geislameðferð. Sandostatin er einnig ætlað sjúklingum með æsavöxt sem ekki geta eða vilja gangast undir skurðaðgerð eða á tímabilinu þar til geislameðferð nær fullri verkun.

Meðferð við einkennum sem tengjast virkum innkirtlaæxlum í meltingarvegi og brisi (GEP-æxlum), t.d. silfurfrumuæxlum (carcinoid tumours) sem líkjast serótónínheilkenni (sjá kafla 5.1).

Sandostatin er ekki meðferð við æxlum og er ekki lækandi hjá slíkum sjúklingum.

Fyrirbyggjandi gegn fylgikvillum eftir skurðaðgerðir á brisi.

Bráð meðferð til að stöðva blæðingar og til að koma í veg fyrir að blæðingar hefjist að nýju vegna æðahnúta í maga og vélinda hjá sjúklingum með skorpulifur. Sandostatin á að nota ásamt annarri sérhæfðri meðferð, svo sem herðimeðferð með holspeglun (endoscopic sclerotherapy).

Meðferð við kirtilæxlum í heiladingli sem seyta TSH:

- þegar seyting hefur ekki orðið eðlileg eftir skurðaðgerð og/eða geislameðferð
- hjá sjúklingum þegar skurðaðgerð á ekki við
- hjá sjúklingum í geislameðferð þar til geislameðferðin er virk.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### *Æsavöxtur*

Í upphafi 0,05 til 0,1 mg undir húð á 8 eða 12 klst. fresti. Skammtabreytingar eiga að byggja á mánaðarlegu mati á gildum vaxtarhormóns (GH) og IGF-1 (markmið: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 innan eðlilegra marka), klínískum einkennum og hvernig lyfið þolist.

Hjá flestum sjúklingum er æskilegur sólarhringsskammtur 0,3 mg. Ekki skal fara yfir hámarks sólarhringsskammt sem nemur 1,5 mg. Mæla á vaxtarhormón og IGF-1 á 6 mánaða fresti hjá sjúklingum á stöðugum skammti af Sandostatin.

Hafi ekki náðst marktæk lækkun á GH-gildum og neinn bati á klínískum einkennum innan 3 mánaða frá því að meðferð með Sandostatin hófst, á að hætta meðferð.

#### *Innkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi*

Í upphafi eru gefin 0,05 mg einu sinni eða tvisvar á sólarhring, með inndælingu undir húð. Skammturinn er smám saman aukinn í 0,1 til 0,2 mg 3 sinnum á sólarhring, eftir klínískri svörun, áhrifum á gildi hormóna sem æxlið hefur framleitt (áhrifum á útskilnað 5-hýdroxýindolediksýru í þvagi þegar um silfurfrumuæxli [carcinoid tumors] er að ræða) og því hvernig lyfið þolist. Í einstaka tilvikum getur verið nauðsynlegt að auka skammtinn. Viðhaldsskammt á að stilla einstaklingsbundið.

Náist ekki jákvæð svörun hvað silfurfrumuæxli varðar, innan 1 viku frá upphafi meðferðar með hámarksskammti sem þolist af Sandostatin, skal hætta meðferð.

#### *Fylgikvillar eftir skurðaðgerð á brisi*

0,1 mg þrisvar á sólarhring með inndælingu undir húð í 7 daga í röð, frá og með deginum sem skurðaðgerðin fer fram, að minnsta kosti 1 klst. fyrir kviðarholsopnun.

#### *Blæðandi æðahnútar í maga og vélinda*

25 míkrogrömm/klst. í 5 daga með samfelldu innrennsli í bláæð. Nota má Sandostatin þynnt með jafnþrýstnu saltvatni.

Sjúklingar með skorpulifur og blæðandi æðahnúta í maga og vélinda þola vel Sandostatin gefið með samfelldu innrennsli í bláæð í skömmtum sem nema allt að 50 míkrogrömmum/klst. í 5 daga (sjá kafla 4.9)

#### *Meðferð við kirtlaæxlum í heiladingli sem seyta TSH*

Skammturinn sem yfirleitt hefur besta verkun er 100 míkrogrömm þrisvar á sólarhring, gefinn með inndælingu undir húð. Skammtinn má aðlaga að svörun við TSH og skjaldkirtilhormónum. Að minnsta kosti 5 daga meðferð þarf til að dæma verkunina.

#### *Notkun hjá öldruðum*

Ekkert bendir til þess að aldraðir í meðferð með Sandostatin þoli lyfið ekki eins vel eða þurfi aðra skammta.

#### *Notkun hjá börnum*

Reynsla af notkun Sandostatin handa börnum er takmörkuð.

#### *Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi*

Helmingunartími lyfsins getur lengst hjá sjúklingum með skorpulifur og því getur verið nauðsynlegt að aðlaga viðhaldsskammt.

#### *Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi*

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á heildarútsetningu (AUC) fyrir octreotídi þegar það er gefið með inndælingu undir húð; því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum Sandostatin.

### Lyfjagjöf

Gefa má Sandostatin beint með inndælingu undir húð (s.c.) eða með innrennsli í bláæð (i.v.) eftir þynningu. Sjá nánari leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

### Almennt

Vegna þess að heiladingulsæxli sem seyta vaxtarhormóni geta dreift sér og leitt til alvarlegra fylgikvilla (t.d. sjónsviðsskerðingar), er áriðandi að fylgst sé náið með öllum sjúklingum. Ef fram koma merki um útbreiðslu æxla, skal íhuga aðrar leiðir.

Meðferðarávinningur þess að draga úr gildum vaxtarhormóns (GH) og að ná fram eðlilegri þéttni IGF-1 (insulin-like-growth factor 1) hjá konum með æsavöxt er sá að hugsanlega er hægt að endurvekja frjósemi. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota fullnægjandi getnaðarvörn meðan á meðferð með octreotidi stendur, ef þörf krefur (sjá kafla 4.6).

Hafa skal eftirlit með starfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum sem eru á langvarandi meðferð með octreotidi.

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með octreotidi stendur.

### Tilvik sem tengjast hjarta- og æðakerfi

Algennt er að greint sé frá hægslætti. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum lyfja eins og beta blokka, kalsíumgangaloka eða lyfja sem hafa áhrif á vökva og blóðsaltajafnvægið (sjá kafla 4.5).

Tilkynnt var um gáttasleglarof (þar með talið algjört gáttasleglarof) hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta með samfelldu innrennsli (100 míkrógrömm á klukkustund) og sjúklingum sem fengu stakan skammt af octreotidi í bláæð (50 míkrógramma skammt og því næst 50 míkrógrömm á klukkustund með samfelldu innrennsli). Því skal ekki gefa umfram hámarksskammtinn sem er 50 míkrógrömm á klukkustund (sjá kafla 4.2). Fylgjast þarf náið með hjartastarfsemi sjúklinga sem fá stóra skammta af octreotidi.

### Gallblaðra og tengd tilvik

Gallsteinar eru mjög algengir meðan á meðferð með Sandostatin stendur og geta tengst gallblöðrubólgu og víkkun á gallrás (sjá kafla 4.8). Auk þess hefur verið greint frá tilvikum gallrásabólgu sem fylgikvilla gallsteina hjá sjúklingum á meðferð með Sandostatin eftir markaðssetningu lyfsins. Því er mælt með ómskoðun á gallblöðru áður en meðferð hefst og á 6 til 12 mánaða fresti meðan á meðferð með Sandostatin stendur.

### Innkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi

Meðan verið er að meðhöndla innkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum orðið vart við að Sandostatin hætti skyndilega að hafa áhrif á einkenni og koma alvarleg einkenni þá fljótt fram aftur. Ef meðferðinni er hætt geta einkenni versnað eða komið fram að nýju.

### Glúkósaefnaskipti

Vegna hamlandi áhrifa á vaxtarhormón, glúkagon og insúlín, getur Sandostatin haft áhrif á blóðsykursstjórnina. Dregið getur úr sykurþoli eftir máltíð og í sumum tilvikum getur komið fram viðvarandi blóðsykurshækkun við langtíma notkun. Einnig hefur verið greint frá blóðsykurslækkun.

Hjá sjúklingum með insúlínæxli getur octreotid hugsanlega magnað og lengt tímabil blóðsykurslækkunar vegna hlutfallslega meiri hömlunar á seytingu vaxtarhormóns og glúkagons en insúlíns og vegna þess að insúlínhamlandi áhrif vara skemur. Fylgjast þarf gaumgæfilega með þessum sjúklingum í byrjun meðferðar með Sandostatin og þegar skömmtum er breytt. Áberandi sveiflur í blóðsykursþéttni má hugsanlega minnka með minni og tíðari skömmtum.

Dregið gæti úr insúlínþörf hjá sjúklingum með sykursýki af gerð I á meðferð með Sandostatin. Hjá sjúklingum sem ekki eru með sykursýki og sjúklingum með sykursýki af gerð II þar sem insúlínforði er að hluta til óskertur getur meðferð með Sandostatin valdið blóðsykurshækkun eftir máltíðir. Því er mælt með að fylgst sé með sykurþoli og sykursýkismeðferð.

#### Æðahnútar í vélinda

Vegna þess að eftir blæðingatilvik í tengslum við æðahnúta í vélinda er augin hættu á að fram komi insúlínháð sykursýki eða breytingar á insúlínþörf hjá sjúklingum sem þegar eru með sykursýki, verður að fylgjast með blóðsykursgildum á viðeigandi hátt.

#### Staðbundin viðbrögð á stungustað

Í 52 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, sérstaklega hjá karlkyns rottum, komu einungis fram sarkmein við stungustaðinn undir húð við stærsta skammt (u.þ.b. 8 faldur hámarksskammtur handa mönnum miðað við líkamsyfirborð). Ekki kom fram neinn ofvöxtur eða æxlisvöxtur við stungustaðinn undir húð í 52 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá hundum. Ekki hefur verið greint frá æxlismyndun á stungustað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sandostatin í allt að 15 ár. Allar upplýsingar sem liggja fyrir benda til þess að niðurstöðurnar hjá rottunum séu tegundarsértækar og séu ekki mikilvægar fyrir notkun lyfsins hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

#### Næring

Octreotid getur haft áhrif á frásog fitu úr fæðu hjá sumum sjúklingum.

Hjá nokkrum sjúklingum sem fengið hafa meðferð með octreotidi hefur komið fram lækkuð gildi B<sub>12</sub>-vítamíns og óeðlileg Schilling próf. Mælt er með því að fylgst sé með gildum B<sub>12</sub>-vítamíns hjá sjúklingum sem eru með sögu um minnkaða þéttni B<sub>12</sub>-vítamíns, meðan á meðferð með Sandostatin stendur.

#### Briskirtilsstarfsemi

Vart hefur orðið við vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu (pancreatic exocrine insufficiency) hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með octreotidi við taugainnseytiæxli í maga, þörmum eða briskirtli (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours). Einkenni vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu geta m.a. verið fitusaur, lausar hægðir, þaninn kviður og þyngdartap. Íhuga skal skimun og viðeigandi meðferð við vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu samkvæmt klínískum leiðbeiningum hjá sjúklingum með einkenni.

#### Natríuminnihald

Sandostatin inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri lykju, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum lyfja eins og beta blokka, kalsíumgangaloka eða lyfja sem hafa áhrif á vökva- og blóðsaltajafnvægið þegar Sandostatin er gefið samhliða (sjá kafla 4.4).

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum insúlíns og sykursýkislyfja þegar Sandostatin er gefið samhliða (sjá kafla 4.4).

Sandostatin hefur reynst minnka frásog ciclosporins úr þörmum og seinka frásogi cimetidins.

Samhliðameðferð með octreotidi og bromocriptini eykur aðgengi bromocriptins.

Takmarkaðar upplýsingar sem birtar hafa verið gefa til kynna að somatostatinhliðstæður geti dregið úr

umbrotum efna sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma. Þetta kann að vera vegna bælingar vaxtarhormóns. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka að octreotid geti verkað þannig, á að fara varlega í að nota önnur lyf sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. kinidin og terfenadin).

#### Samhliðanotkun með geislavirkum somatostatinhliðstæðum

Somatostatin og hliðstæður þess eins og octreotid keppast um að bindast somatostatinviðtökum og geta haft áhrif á verkun geislavirkra somatostatinhliðstæðna. Forðast skal notkun Sandostatin í 24 klst. fyrir gjöf lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotretids, sem er geislavirkt lyf sem binst somatostatinviðtökum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (niðurstöður innan við 300 þungana) liggja fyrir um notkun octreotids á meðgöngu og í um það bil þriðjungi þessara tilvika er niðurstaða þungunarinnar óþekkt. Meirihluti tilkynninganna barst eftir notkun octreotids eftir markaðssetningu þess og meira en 50% útsettra þungana sem greint var frá var hjá sjúklingum með æsavöxt. Flestar konurnar fengu octreotid á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar í skömmtum frá 100-1200 míkrogrömm af Sandostatin undir húð/sólarhring eða 10-40 mg af Sandostatin LAR/mánuði. Greint var frá meðfæddum afbrigðileika í um það bil 4% tilvika þungana þar sem niðurstaðan er þekkt. Enginn grunur er um orsakatengsl við octreotid í þessum tilvikum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sem fyrirbyggjandi aðgerð er æskilegt að forðast notkun Sandostatin á meðgöngu (sjá kafla 4.4).

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort octreotid skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir sýna að octreotid skilst út í móðurmjólk. Sjúklingar eiga ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Sandostatin stendur.

#### Frjósemi

Ekki er þekkt hvort octreotid hefur áhrif á frjósemi hjá mönnum. Seinkun á því að eistu gengu niður kom fram hjá karlkyns afkvæmum kvendýra sem fengu meðferð meðan á meðgöngu og mjólkurgjöf stóð. Octreotid hafði hins vegar ekki skerðandi áhrif á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum í skömmtum sem námu allt 1 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Sandostatin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla ef þeir finna fyrir sundli, þröttleysi/þreytu eða höfuðverk meðan á meðferð með Sandostatin stendur.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá við meðferð með octreotidi eru meltingarfærakvillar, taugakerfiskvillar, kvillar í lifur og gallvegum og kvillar í tengslum við efnaskipti og næringu.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á octreotidi voru niðurgangur, kvíðverkir, ógleði, vindgangur, höfuðverkur, gallsteinar, blóðsykurshækkun og hægðatregða. Aðrar algengar aukaverkanir voru sundl, staðbundinn sársauki, mól í gallvegi, truflanir á starfsemi

skjaldkirtils (t.d. minnkun á TSH (thyroid stimulating hormone), minnkuð heildarþéttni T4 og minnkun á fríu T4), lausar hægðir, skert sykurþol, uppköst, þróttleysi og blóðsykurslækkun.

#### Aukaverkanir settar fram í töflu

Eftirtöldum aukaverkunum, tilgreindar í töflu 1, hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum á octreotídi:

Aukaverkanir (tafla 1) eru tilgreindar eftir tíðni, hinar algengustu fyrst. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), þar með talið einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum**

<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Niðurgangur, kviðverkir, ógleði, hægðatregða, vindgangur.
Algengar:	Meltingartruflanir, uppköst, þaninn kviður, fitusaur, lausar hægðir, mislitun hægða.
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Höfuðverkur.
Algengar:	Sundl.
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar:	Skjaldvakabrestur, truflanir á starfsemi skjaldkirtils (t.d. minnkun á TSH (thyroid stimulating hormone), minnkuð heildarþéttni T4 og minnkun á fríu T4).
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög algengar:	Gallsteinar.
Algengar:	Gallblöðrubólga, mól í gallvegi, hækkun bilirubins í blóði.
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Blóðsykurshækkun.
Algengar:	Blóðsykurslækkun, skert sykurþol, lystarleysi.
Sjaldgæfar:	Ofþornun.
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað
Algengar:	Þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar:	Hækkuð gildi transamínasa.
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar:	Kláði, útbrot, hárlos.
<b>Öndunarfæri</b>	
Algengar:	Mæði.
<b>Hjarta</b>	
Algengar:	Hægsláttur.
Sjaldgæfar:	Hraðsláttur.

#### Eftir markaðssetningu

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, tilgreindar í töflu 2, eru tilkynntar af sjálfsdáðum og ekki er alltaf hægt að ákvarða tíðni þeirra eða orsakasamhengi við notkun lyfsins.

## Tafla 2 Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins

<b>Blóð og eitlar</b> Blóðflagnafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b> Bráðaofnæmi, ofnæmisviðbrögð.
<b>Húð og undirhúð</b> Ofsakláði
<b>Lifur og gall</b> Bráð brisbólga, bráð lifrabólga án gallteppu, lifrabólga með gallteppu, gallteppa, gula, gula af völdum gallteppu.
<b>Hjarta</b> Hjartsláttaróregla.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> Hækkuð gildi alkalísks fosfatasa, hækkuð gildi gammaglútamýltransferasa.

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### *Gallblaðra og tengd viðbrögð*

Sýnt hefur verið fram á að somatostatinhliðstæður hamla samdráttarhæfni gallblöðrunnar og draga úr seyti galls sem getur leitt til breytinga á virkni gallblöðrunnar eða myndunar malar (sludge). Greint hefur verið frá myndun gallsteina hjá 15 til 30% einstaklinga sem eru á langtímameðferð með Sandostatin gefnu undir húð. Tíðnin hjá almennu þýði (á aldrinum 40 til 60 ára) er 5 til 20%. Ef gallsteinar myndast þá eru þeir yfirleitt án einkenna. Gallsteina sem valda einkennum á að meðhöndla annaðhvort með því að leysa þá upp með gallsýrum eða fjarlægja þá með aðgerð.

#### *Meltingarfæri*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta aukaverkanir frá meltingarfærum líkst bráðri garnastíflu með versnandi kviðpenslu, slæmum uppmagálsverkjum, eymslum í kviði og spenntum kviðvöðvum.

Þekkt er að tíðni aukaverkana frá meltingarfærum minnki með tímanum við áframhaldandi meðferð.

Tíðni aukaverkana frá meltingarfærum má hugsanlega lækka með því að forðast fæðuneyslu rétt í kringum notkun Sandostatin undir húð. Það þýðir að gefa á lyfið milli mála eða rétt fyrir svefn.

#### *Ofnæmi og bráðaofnæmisviðbrögð*

Greint hefur verið frá ofnæmi og ofnæmisviðbrögðum eftir að lyfið var sett á markað. Þegar þetta á sér stað hefur þetta aðallega áhrif á húð en sjaldan munn og öndunarveg. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum ofnæmislosts.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Verkir eða stingir, náladofi eða sviði við stungustað þar sem lyfið er gefið undir húð, ásamt roða og bólgu, sem varir sjaldan lengur en 15 mínútur. Draga má úr staðbundnum óþægindum með því að láta lausnina ná stofuhita áður en inndæling fer fram eða með inndælingu minna rúmmáls af hærri styrkleika.

#### *Efnaskipti og næring*

Þrátt fyrir að fituinnihald í hægðum geti aukist, er hingað til ekki vitað um tilvik næringarskorts vegna vanfrásogs í tengslum við langtímameðferð með octreotídi.

#### *Brisensím*

Örsjaldan hefur verið greint frá bráðri brisbólgu sem kom fram á fyrstu klukkustundunum eða dögnum eftir meðferð undir húð með Sandostatin. Sjúkdómurinn gekk til baka þegar meðferðinni var hætt. Jafnframt hefur verið greint frá brisbólgu vegna gallsteina hjá sjúklingum á langtímameðferð með Sandostatin undir húð.

### *Hjartasjúkdómar*

Hægtaktur er algeng aukaverkun somatostatinhliðstæðna. Greint hefur verið frá breytingum á hjartalínuriti, t.d. lengingu QT-bils, breytingu á raföxli (axis shift), ótímabærri endurskautun, lágri spennu, R/S víxlun, ótímabærum R-toppi og ósértækum breytingum á ST-T bylgju, hjá bæði sjúklingum með æsavöxt og sjúklingum með serótónínheilkenni. Samhengið milli þessara tilvika og octreotids er ekki að fullu þekkt því margir þessara sjúklinga eru með undirliggjandi hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.4).

### *Blóðflagnafæð*

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð eftir að lyfið var sett á markað, einkum hjá sjúklingum með skorpulifur á meðferð með Sandostatin (i.v.). Þetta gengur til baka eftir að meðferð er hætt.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Greint hefur verið frá takmörkuðum fjölda ofskammtana fyrir slysi með Sandostatin hjá fullorðnum og börnum. Hjá fullorðnum voru skammtarnir á bilinu 2.400-6.000 míkrogrömm/sólarhring, gefnir með samfelldu innrennsli í bláæð (100-250 míkrogrömm/klst.) eða undir húð (1.000 míkrogrömm þrisvar sinnum á sólarhring). Þær aukaverkanir sem greint var frá voru hjartsláttaróregla, lágþrýstingur, hjartastopp, súrefnisskortur í heila, brisbólga, fitulifur (hepatic steatosis), niðurgangur, máttleysi, svefntruangi, þyngdartap, lifrastækkun og mjólkursýrublóðsýring. Tilkynnt var um gáttasleglarof (þar með talið algjört gáttasleglarof) hjá sjúklingum sem fengu 100 míkrogrömm á klukkustund með samfelldu innrennsli og/eða stakan skammt af octreotidi í bláæð (50 míkrogramma skammt og því næst 50 míkrogrömm á klukkustund með samfelldu innrennsli).

Hjá börnum voru skammtarnir á bilinu 50-3.000 míkrogrömm/sólarhring gefnir með samfelldu innrennsli (2,1-500 míkrogrömm/klst.) eða undir húð (50-100 míkrogrömm). Eina aukaverkunin sem greint var frá var væg blóðsykurshækkun.

Ekki hafa komið fram neinar óvæntar aukaverkanir hjá krabbameinssjúklingum sem fengu Sandostatin í skömmunum 3.000-30.000 míkrogrömm/sólarhring undir húð í fleiri en einum skammti. Meðferð við ofskömmun er eftir einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sómatóstatín og hliðstæður, ATC-flokkur: H01CB02

Octreotid er samtengd oktapeptíðafleiða náttúrulegs somatostatíns með svipuð lyfjafraðileg áhrif, en umtalsvert lengri verkunartíma. Það hindrar sjúklega (pathologically) aukna seytingu vaxtarhormóns, peptíða og serótóníns sem myndast í maga-garna-bris (GEP) innkirtlakerfinu.

Hjá dýrum er octreotid öflugri hemill á losun vaxtarhormóns, glúkagons og insúlíns en somatostatin og er sértækara fyrir bælingu vaxtarhormóns og glúkagons.

Hjá heilbrigðum einstaklingum hefur verið sýnt fram á að Sandostatin hamlar:

- losun vaxtarhormóns sem örvast af argíníni og blóðsykurslækkun af völdum insúlíns eða áreynslu.
- losun insúlíns, glúkagons, gastríns og annarra peptíða úr GEP-innkirtlakerfinu eftir máltíðir auk losunar insúlíns og glúkagons af völdum argíníns.



- losun á skjaldvakakveikju (TSH) sem örvast af skjaldvakaforkveikju (TRH).

Ólíkt somatostatini hamlar octreotid frekar seytingu vaxtarhormóns en insúlíns og notkun þess veldur ekki ofseytingu hormóna eftir að notkun er hætt (rebound) (þ.e. vaxtarhormóns hjá sjúklingum með æsavöxt).

Hjá sjúklingum með æsavöxt lækkar Sandostatin plasmagildi vaxtarhormóns og IGF-I. Hjá allt að 90% sjúklinga sést minnkun á vaxtarhormóni um 50% eða meira og í um helmingi tilvika er hægt að ná fram minnkun vaxtarhormóns í sermi niður í < 5 ng/ml. Hjá flestum sjúklingum dregur Sandostatin verulega úr klínískum sjúkdómseinkennum, svo sem höfuðverk, bólgu í húð og mjúkvefjum, svita, liðverkjum og náladofa. Hjá sjúklingum með stórt heiladingulsæxli getur meðferð með Sandostatin valdið því að æxlið minnkar lítillega.

Hjá sjúklingum með virk innkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi dregur Sandostatin úr mörgum klínískum einkennum vegna fjölbreytilegrar verkunar þess á innkirtla. Sjá má klínískan og einkennabundinn bata hjá sjúklingum sem enn hafa æxlistengd einkenni þrátt fyrir fyrri meðferðir, svo sem skurðaðgerðir, gerð stíflu (embolization) í lifrarslagæð og ýmiss konar lyfjameðferðir, t.d. streptozocin og 5-fluorouracil.

### Verkun Sandostatin á mismunandi gerðir æxla

#### Silfurfrumuæxli (carcinoid tumours)

Notkun Sandostatin getur leitt til þess að það dragi úr einkennum, einkum roða og niðurgangi. Í mörgum tilvikum fylgir þessu lækkun serótóníns í plasma og minnkaður útskilnaður 5-hýdroxýindoleðiksýru í þvagi.

#### VIP-æxli

Þessi æxli einkennast lífefnafræðilega af offramleiðslu æðaörvandi peptíðs í þörmum (VIP [vasoactive intestinal peptide]). Í flestum tilvikum dregur notkun Sandostatin úr alvarlegum seytingarniðurgangi sem einkennir þetta ástand og eykur þannig lífsgæði. Þessu fylgir bati á tengdum blóðsaltaröskunum, t.d. blóðkalíumlækkun, þannig að hægt er að hætta uppbótargjöf vökva og blóðsalta með inntöku eða í bláæð. Hjá sumum sjúklingum hefur tölvusneiðmyndataka leitt í ljós að það hægir á æxlisvexti eða hann stöðvast eða æxlið jafnvel minnkar, einkum meinvörp í lifur. Klínískum bata fylgir yfirleitt lækkun á VIP-gildum í plasma, sem geta lækkað niður í eðlileg viðmiðunargildi.

#### Glúkagonæxli

Notkun Sandostatin leiðir í flestum tilvikum til verulegs bata á flökkudrepsútbrotum (necrolytic migratory rash) sem eru einkennandi fyrir þennan sjúkdóm. Áhrif Sandostatin á væga sykursýki sem kemur oft fyrir eru ekki áberandi og draga almennt ekki úr þörf fyrir insúlín eða blóðsykurslækkandi lyf. Sandostatin dregur úr niðurgangi og þar með eykst líkamsþyngd viðkomandi sjúklinga. Þó að notkun Sandostatin leiði oft til tafarlausrar lækkunar á plasmagildum glúkagons, helst þessi lækkun yfirleitt ekki við langvarandi meðferð, þrátt fyrir að það haldi áfram að draga úr einkennum.

#### Gastrinæxli/Zollinger-Ellison heilkenni

Meðferð með prótónupumpuhemlum eða H<sub>2</sub>-viðtakablokkum veitir almennt stjórn á ofseytingu magasýru. Hinsvegar getur verið að ekki náist fullnægjandi bati á niðurgangi, sem einnig er áberandi einkenni, með meðferð með prótónupumpuhemlum eða H<sub>2</sub>-viðtakablokkum. Sandostatin getur hjálpað til við að draga frekar úr ofseytingu magasýru og draga úr einkennum, þar með talið niðurgangi, vegna þess að það dregur úr hækkunum gastringildum, hjá sumum sjúklingum.

## Insúlínæxli

Notkun Sandostatin leiðir til lækkunar á ónæmisinsúlíni í blóðrásinni, sem getur samt sem áður verið skammvinn (um 2 klst.). Hjá sjúklingum með skurðtæk æxli getur Sandostatin fyrir aðgerð hjálpað til við að koma blóðsykri í eðlilegt horf og halda honum stöðugum. Hjá sjúklingum með óskurðtækum góðkynja eða illkynja æxlum er hægt að bæta blóðsykursstjórnun, án samhliða viðvarandi lækkunar á insúlínildum í blóðrásinni.

## Fylgikvillar eftir skurðaðgerð á brisi

Hjá sjúklingum sem fara eiga í skurðaðgerð á brisi dregur notkun Sandostatin úr tíðni dæmigerðra fylgikvilla aðgerða (t.d. brisfistla, ígerða og blóðsýkinga í kjölfarið, bráðrar brisbólgu eftir aðgerð) í kringum og eftir aðgerð.

## Blæðandi æðahnútar í maga og vélinda

Hjá sjúklingum með blæðandi æðahnúta í maga og vélinda vegna undirliggjandi skorpulifrar tengist notkun Sandostatin ásamt sérstakri meðferð (t.d. herðimeðferð) betri stjórn á blæðingu og blæðingu sem kemur fljótt aftur, minni þörf á blóðgjöf og betri lífslíkum fyrstu 5 dagana. Nákvæmur verkunarháttur Sandostatin er ekki að fullu ljós, en talið er að Sandostatin dragi úr blóðstreymi í iðrum (splanchnicussvæði) með því að hamla losun æðaörvandi hormóna (t.d. VIP, glúkagons).

## Meðferð við kirtilæxlum í heiladingli sem seyta TSH

Verkun meðferðar með Sandostatin var skoðuð í framskyggnri rannsókn hjá 21 sjúklingi og sameinuð við röð 37 birtra tilvika. Meðal 42 sjúklinga með metanleg lífefnafræðileg gögn, var 81% sjúklinga (n=34) með fullnægjandi niðurstöður (að minnsta kosti 50% minnkun á TSH og verulega minnkun á skjaldkirtilshormónum), en 67% (n=28) náðu eðlilegum gildum TSH og skjaldkirtilshormóna. Hjá þessum sjúklingum hélst svörun meðan á meðferðinni stóð (í allt að 61 mánuð, að meðaltali 15,7 mánuði).

Varðandi klínísk einkenni var greint frá augljósri bætingu hjá 19 af 32 sjúklingum með klíníska skjaldvakaofseytingu. Minnkun á rúmmáli æxlis um meira en 20% kom fram í 11 tilvikum (41%) með meira en 50% minnkun í 4 tilvikum (15%). Greint var frá fyrstu minnkun eftir 14 daga meðferð.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Eftir inndælingu undir húð frásogast Sandostatin hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst innan 30 mínútna.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál er 0,27 l/kg og heildarúthreinsun 160 ml/mín. Próteinbinding í plasma er samtals 65%. Magn þess Sandostatin sem binst blóðkornum er hverfandi.

### Brotthvarf

Brotthvarfshelmingunartími eftir inndælingu undir húð er 100 mínútur. Eftir inndælingu í bláæð á brotthvarf sér stað í tveimur fösum með helmingunartímana 10 mínútur og 90 mínútur. Brotthvarf meirihluta peptíðsins á sér stað í hægðum en um 32% skiljast út óbreytt í þvagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á heildarútsetningu (AUC) fyrir octreotídi sem gefið er með inndælingu undir húð.

Brothvarfsgeta kann að vera minni hjá sjúklingum með skorpulifur, en ekki hjá sjúklingum með fitulifur.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir á bráðum eiturverkunum og eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Rannsóknir á æxlun hjá dýrum sýndu ekki fram á áhrif á vansköpunarvaldandi áhrif, áhrif á fósturvísi/fóstur eða önnur áhrif á æxlun af völdum octreotids við allt að 1 mg/kg/sólarhring skammta gefna utan meltingarveggar (parenteral). Fram kom einhver hömlun á lífeðlisfræðilegum vexti afkvæma hjá rottum sem var skammvinn og var talin vera vegna bælingar á vaxtarhormóni fyrir tilstilli mikilla lyfhrifa (sjá kafla 4.6).

Engar sértækar rannsóknir voru gerðar hjá ungum rottum. Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu, kom fram skertur vöxtur og þroski hjá F1 afkvæmi mæðra sem fengu octreotid alla meðgönguna og meðan afkvæmið var á spena. Seinkun á því að eistu gengu niður kom fram hjá karlkyns F1 afkvæmum, en frjósemi karlkyns F1 afkvæma sem urðu fyrir áhrifum var eðlileg. Þess vegna voru framangreindar niðurstöður tímabundnar og taldar vera vegna hömlunar á vaxtarhormóni.

#### Krabbameinsvaldandi eiginleikar/langvarandi eiturverkanir

Trefjasarkmein komu fram hjá rottum sem fengu octreotidacetat í sólarhringsskömmtum sem voru allt að 1,25 mg/kg líkamsþyngdar, einkum hjá fjölda karldýra við stungustað þar sem lyfið var gefið undir húð, eftir 52, 104 og 113/116 vikur. Staðbundin æxli komu einnig fram hjá viðmiðunarrottunum, en myndun þeirra æxla var hins vegar rakin til afbrigðilegrar trefjavefsmyndunar sem myndast við viðvarandi ertandi áhrif á stungustöðum og eykst vegna súra mjólkursýru/mannitól burðarefnisins. Þessi ósértæku viðbrögð í vef virtust vera bundin við rottur. Æxlismein komu hvorki fram hjá músum sem fengu daglegar inndælingar octreotids undir húð í skömmtum sem námu allt að 2 mg/kg í 98 vikur, né hjá hundum sem fengu daglega skammta af lyfinu undir húð í 52 vikur.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mjólkursýra  
Mannitól (E421)  
Natríumhýdrógenkarbónat  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Octreotidacetat er ekki stöðugt í TPN-lausnum (total parenteral nutrition).

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Nota skal lyfið um leið og pakkning lyfsins hefur verið rofin.

Nota skal þynnta lausn um leið og hún hefur verið útbúin.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geyma má lykjurnar við lægri hita en 30°C í allt að tvær vikur.  
Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin og eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Litlausar lykjur með eins punkta skurði (one-point-cut) úr gleri af gerð I með tveimur litakóðahringjum sem innihalda tæra, litlausa lausn.

Sandostatin 50 míkrogrömm/1 ml: Einn blár hringur og einn gulur hringur.

Sandostatin 100 míkrogrömm/1 ml: Einn blár hringur og einn grænn hringur.

Pakkingar með 3, 5, 6, 10, 20 og 50 lykjum í pappabakka sem er í ytri öskju.

Fjölpakkingar með 10 pakkingum sem hver inniheldur 3 lykjur.

Ekki er víst að allir styrkleikar og pakkingastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Lykjurnar eru eingöngu einnota. Ekki skal opna lykjurnar fyrir en rétt áður en lyfið er gefið og ónotaðri lausn á að farga.

### Notkun undir húð

Sjúklingar sem eiga sjálfir að gefa lyfið með inndælingu undir húð þurfa að fá um það mjög nákvæmar leiðbeiningar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

Til þess að draga úr staðbundnum óþægindum er mælt með því að lausnin nái stofuhita fyrir inndælingu. Forðast skal endurteknar inndælingar með stuttu millibili á sama stungustað.

### Innrennsli í bláæð

Lyf sem gefa á með inndælingu/innrennsli skal fyrir notkun skyggna með tilliti til mislitunar og útfellinga. Þynna verður lyfið fyrir innrennsli í bláæð. Sandostatin (octreotidacetat) er eðlis- og efnafræðilega stöðugt í 24 klst. í sæfðum, jafnþrýstnum saltvatnslausnum eða sæfðum 5% dextrósalausnum (glúkósa) í vatni. Vegna þess að Sandostatin getur haft áhrif á glúkósajafnvægi, er þó ráðlegt að nota jafnþrýstnar saltvatnslausnir frekar en dextrósa. Þynntar lausnirnar eru eðlis- og efnafræðilega stöðugar í a.m.k. 24 klst. við lægri hita en 25°C. Af örverufræðilegum orsökum á að nota þynntu lausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð strax, er geymsla fyrir notkun á ábyrgð notanda. Lausnin á að ná stofuhita aftur fyrir notkun.

Lyfinu er venjulega blandað út í jafnþrýstið saltvatn og innrennslið á tilbúinni lausninni á að eiga sér stað með hjálp innrennslisdælu. Þetta má endurtaka eins oft og þurfa þykir þar til meðferðin hefur náð þeirri tímalengd sem mælt var fyrir um.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Healthcare A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmörk.

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 míkrogr/ml: MTnr 870235 (IS).

100 míkrogr/ml: MTnr 870236 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1991  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2011.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

19. janúar 2024.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is).