

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDOSTATİN 0.1 mg / ml ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 ml' sinde:

Oktreotid (serbest peptit olarak) 0.1 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat km.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon çözeltisi

Steril, berrak ve renksiz çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Akromegali:

Cerrahi veya radyoterapi tedavilerine yanıt vermeyen akromegali olgularının büyüme hormonu ve IGF-1 plazma düzeylerinin düşürülmesinde ve semptomatik kontrolü ile ameliyat olamayacak durumdaki ya da ameliyat istemeyen akromegali olgularında endikedir. Ayrıca, radyoterapi gören hastalarda radyoterapinin tam etkisi başlayıncaya kadar ki dönemde kullanılabilir.

- Fonksiyonel Gastroenteropankreatik Endokrin (GEP) Tümörlerin semptomlarının azaltılmasında:

- Karsinoid sendrom özelliklerine sahip karsinoid tümörler,
- VIPomalar,
- Glukagonomalar,
- Gastrinomalar/Zollinger-Ellison sendromu genellikle proton pompası inhibitörleri veya H₂ reseptör blokerleriyle kombine kullanılır.
- İnsülinomalar (hipogliseminin pre-operatif kontrolü ve idame tedavisi),
- GRFomalar ,

SANDOSTATİN bir antitümöral ilaç değildir ve bu hastalarda tedavi edici değildir.

- AIDS'e bağlı refrakter diyarenin kontrolü,

- Pankreas ameliyatları sonrası oluşan komplikasyonların önlenmesi,
- Siroza bağlı gastro-özofageal varis kanamalarının durdurulması ve yineleyen kanamaların önlenmesi

SANDOSTATİN, endoskopik skleroterapi gibi özgün tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Akromegali:

Başlangıçta 8 ya da 12 saatte bir 0.05-0.1 mg subkütan enjeksiyon.

Doz ayarlaması, GH ve IGF-1 düzeylerinin (hedef: GH<2.5 ng/ml; IGF-1:normal sınırlar içinde) aylık ölçümleri ve klinik belirtiler ile toleransa göre düzenlenmelidir. Çoğu hastada en uygun doz günde 0.3 mg'dır. Maksimal doz olarak günde 1.5 mg aşılmamalıdır. Sabit SANDOSTATİN dozu kullanmakta olan hastalarda büyüme hormonu değerlendirmesi her 6 ayda bir yapılmalıdır.

Eğer 3 aylık SANDOSTATİN tedavisi sonucunda büyüme hormonu düzeyinde yeterli düşme ve klinik belirtilerde düzelme sağlanmazsa, tedavi kesilmelidir.

Gastroenteropankreatik endokrin tümörler:

Başlangıçta günde bir ya da iki kez 0.05 mg subkütan enjeksiyon. Alınan klinik yanıtta, tümör oluşturan hormonların (karsinoid tümörlerde 5 hidroksiindol asetik asidin üriner atılımında) kan düzeyine ve toleransa göre doz günde 3 kere 0.1-0.2 mg'a kadar aşamalı olarak çıkarılabilir. İstisnai durumlarda daha yüksek dozlar gerekebilir. İdame dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Karsinoid tümörlerde tolere edilen maksimal dozda SANDOSTATİN ile 1 hafta süresince tedavide başarı sağlanamaz ise tedaviye son verilmelidir.

AIDS'e bağlı refrakter diyare:

Veriler günde 3 defa 0.1 mg subkütan enjeksiyonun en uygun başlangıç dozu olduğunu belirtmektedir. Eğer tedaviden 1 hafta sonra diyare kontrol altına alınamazsa, doz günde 3 defa 0.25 mg'a kadar bireysel olarak ayarlanmalıdır. Doz ayarlaması, dışkılama ve tolere edilme değerlerine göre yapılmalıdır. Eğer günde 3 defa 0.25 mg dozda SANDOSTATİN ile 1 haftalık tedavide başarı sağlanamaz ise, tedaviye son verilmelidir.

Pankreatik operasyon sonrası komplikasyonlarında:

Operasyon günü laparotomiden en az bir saat öncesinden başlayarak ard arda 7 gün süre ile günde 3 defa 0.1 mg subkütan enjeksiyon ile verilir.

Siroza bağlı gastro-özofageal varis kanamaları:

5 gün boyunca, 4 saat içinde 0.1 mg'lık 1 ampul sürekli i.v. infüzyonla verilir. SANDOSTATİN serum fizyolojik içinde dilue edilebilir. Gastro-özofageal varis kanaması olan sirotik hastalarda, SANDOSTATİN'in, 5 gün boyunca 2 saat içinde 0.1 mg'lık 1 ampul dozuna kadar sürekli i.v. uygulanması çok iyi tolere edilmiştir.

Uygulama şekli:

Subkütan veya intravenöz infüzyon yolu ile uygulanır.

Uygulama şekli ile ilgili sağlık personeli için ayrıntılı bilgiler "6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler" bölümünde verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu, subkütan enjeksiyonla kullanılan oktreetide vücuda alınan ilaç miktarını EAA etkilemediğinden, SANDOSTATİN dozunun ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda ilacın yarı-ömrü uzamış olabilir ve idame dozajının buna göre ayarlanmasını gerektirebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda SANDOSTATİN ile deneyim sınırlıdır.

Geriyatrik popülasyon:

SANDOSTATİN ile tedavi edilen yaşı hastalarda tolerabilitede azalma veya dozda değişiklik gereksinimi gibi durumlarla karşılaşılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Oktreetid'e veya SANDOSTATİN ampulün bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri, bazen ciddi komplikasyonlara (örn. görme alanı kaybı) neden olabilecek kadar büyüebildiğinden, hastaların dikkatli takip edilmesi zorunludur. Tümörün büyümesi ile ilgili göstergeler belirginleşince, alternatif uygulamalar önerilir.

Kardiyovasküler ilişkili olaylar

Seyrek bradikardi vakaları bildirilmiştir. Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, veya sıvı kontrol eden ve elektrolit dengeleyici ajanlar gibi ilaçların doz ayarlanması gerekebilir.

Safra taşı ve ilişkili olaylar

SANDOSTATİN tedavisi sırasında safra taşı oluşumu insidansının % 15-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Toplum genelindeki insidans ise % 5-20 arasında değişir. Bu yüzden,

uzun süreli SANDOSTATİN tedavisine alınacakların, tedavi öncesi ve tedavinin 6 -12 ay aralıklarla, safra keselerinin ultrasonografik kontrolleri yapılmalıdır. SANDOSTATİN ile tedavi edilen hastalardaki safra taşları daha çok asemptomatiktir. Semptomatik taşlar ise safra asidleriyle eritme uygulaması ya da cerrahi ile tedavi edilmelidirler.

Gastroenteropankreatik endokrin tümörler

Gastroenteropankreatik tümörlerin tedavisinde SANDOSTATİN ile sağlanan semptomatik kontrol nadiren ani olarak ortadan kalkabilir ve belirtiler ağır bir biçimde yineleyebilir.

Glukoz metabolizması

Büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılanmasını inhibe etmesi nedeniyle SANDOSTATİN glukoz kontrolünü etkileyebilir.Öğün sonrası glukoz toleransı bozulabilir.SANDOSTATİN subkütan ile tedavi edilen hastalarda bildirildiği gibi bazı vakalarda, kronik uygulamanın sonucu olarak inatçı hiperglisemi durumu gelişebilir.

İnsülinomalı hastalarda, oktreetid, insüline göre daha fazla etkinlikle büyüme hormonunu ve glukagonu inhibe ettiğinden ve insülin üzerindeki inhibitör etkinliği daha kısa süreli olduğundan, hipogliseminin derinliğini ve süresini artırabilir. Bu tür hastalar, SANDOSTATİN tedavisine başlarken ve her doz değiştirildiğinde, yakinen takip edilmelidir. Kan glukoz konsantrasyonundaki belirgin oynamalar, daha ufak ve daha sık doz uygulayarak muhtemelen azaltılabilir.

Tip I diabetes mellituslu hastaların insülin tedavisi gereksinimleri SANDOSTATİN verilmesiyle azaltılabilir. Diabeti olmayan hastalarda ve insülin rezervi kısmen sağlam olan Tip II diabet vakalarında SANDOSTATİN kullanılması, glisemide yemek esnasında artışlarla sonuçlanabilir. Bu nedenle, glukoz toleransı ve antidiyabetik tedavinin izlenmesi önerilmektedir.

Özefageal varisler

Özafagus varislerinden kaynaklanan kanama ataklarını takiben, insülin-bağımlı diabet gelişimi veya gizli diyabeti olan hastalarda insülin gereksiniminde değişiklikler oluşması yönünde artmış bir risk söz konusu olduğundan, kan glukoz düzeylerinin uygun bir şekilde izlenmesi zorunludur.

Lokal bölge reaksiyonları

Ağırlıklı olarak erkek sıçanlarda yapılan 52 haftalık toksisite çalışmasında, subkütan enjeksiyon bölgesinde sadece en yüksek dozda(insan dozunun yaklaşık 40 misli) sarkom bildirilmiştir.52 haftalık köpek toksisite çalışmasında subkütan enjeksiyon bölgesinde hiçbir hiperplastik veya neoplastik lezyon görülmemiştir.15 yıldan daha uzun süredir SANDOSTATİN ile tedavi edilen hastaların enjeksiyon bölgesinde tümör fraksiyonu ile ilgili bildirimler bulunmamaktadır.Güncel olarak geçerli olan tüm bilgiler, sıçanlardaki bulguların türe spesifik olduğunu ve insanlarda ilaç kullanımı açısından anlamı bulunmadığını göstermiştir.

Beslenme

Oktreetid, bazı hastalarda diyet ile alınan yağların emilimini değiştirebilir.

Oktreotid tedavisi kullanan bazı hastalarda, azalmış vitamin B12 düzeyleri ve anormal Schilling testleri gözlemlenmiştir. Vitamin B12 eksikliği hikayesi olan hastalarda SANDOSTATİN ile tedavi süresince vitamin B12 seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Bu tıbbi ürün her <doz>unda 1mmol(23mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SANDOSTATİN'in siklosporinin ince barsaktan emilimini azalttığı ve simetidin emilimini de geciktirdiği gösterilmiştir.

Oktreotid ve bromokriptinin birlikte kullanılması, bromokriptin düzeyini artırır.

Sınırlı sayıdaki yayınlanmış veriler, somatostatin analoglarının, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edildiği bilinen bileşiklerin metabolik klerensini azaltabileceğini göstermektedir; bu etki, büyüme hormonunun baskı altına girmesinden kaynaklanıyor olabilir. Oktreotidin bu etkiyi gösterme olasılığını düşünmemek mümkün olmadığından, öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edilen ve terapötik indeksi düşük olan ilaçlar (örn.kinidin, terfenadin), ihtiyatla kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SANDOSTATİN için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebelik Dönemi

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Oktreotidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oktreotidin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SANDOSTATİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SANDOSTATİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi sıçanlardaki fertilite çalışmalarıyla pre-, peri- ve postnatal çalışmalar, günde 1 mg/kg'a kadar olan subkütan dozların üreme performansını ve yavruların gelişmesini olumsuz yönde

etkilemediğini göstermiştir. Yavrularda görülen, fizyolojik büyümenin biraz geçikmesi şeklindeki etki geçici olmuş ve aşırı farmakodinamik aktivite nedeniyle büyüme hormonu (GH) inhibisyonuna bağlanmıştır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

SANDOSTATİN'in araç ve makine kullanma üzerine etkisi hakkında bir bilgi mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

SANDOSTATİN uygulanmasında karşılaşılan en önemli yan etkiler lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve gastrointestinal reaksiyonlardır.

SANDOSTATİN uygulanan klinik çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler diyare, karın ağrısı, bağırsakta aşırı gaz ve lokal enjeksiyon bölgesi ağrısı veya irritasyondur.

Gastrointestinal yan etkiler yaklaşık hastaların %10'unda görülebilir fakat genellikle tedavi devam ettikçe azalır. Seyrek olarak, karında gittikçe fazlaşan şişlik, şiddetli epigastrik ağrı, karında hassasiyet ve defans gibi gastrointestinal yan etkiler, akut ileus belirtileri ile benzerlik gösterebilir.

Subkütan enjeksiyon yerinde kızarma ve şişme ile birlikte ağrı, batma, karıncalanma ve yanma hissi ender olarak 15 dakikadan fazla sürer. Lokal yan etkiler, preparat oda sıcaklığına getirilerek ya da daha konsantre, dolayısıyla daha az miktarda solüsyon vererek önlenir.

Aşağıdaki yan etkiler oktreotidle yapılan klinik çalışmalardan ve kendiliğinden bildirilen yan etkilerden toplanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık, döküntü

Çok seyrek: Anafilaksi

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi, hiperglisemi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Bradikardi, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:	Diyare, kramp şeklinde karın ağrısı, kabızlık, barsakta aşırı gaz
Seyrek:	Steatore, bulantı, kusma, karında şişkinlik
Çok seyrek:	Akut pankreatit, iştahsızlık, gevşek dışkı
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Kolesistit
Seyrek:	Safra taşları
Çok seyrek :	Kolestazın eşlik etmediği akut hepatit, hiperbilürubinemi, alkalın fosfataz, gama glutamil transferaz ve transmaninazlarda artış
Deri ve derialtı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Geçici saç dökülmeleri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın:	Lokal enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik ve irritasyon

Dışkıdaki yağ miktarı artabilirse de uzun süreli SANDOSTATİN tedavisinin malabsorpsiyon sonucu beslenme eksikliklerine yol açabildiğini gösteren hiçbir kanıt yoktur.

SANDOSTATİN uygulanması sırasında yemek yemekten kaçınılırsa gastrointestinal yan etkiler azaltılabilir. SANDOSTATİN'in öğün aralarında ya da yatmadan önce enjekte edilmesi önerilir.

SANDOSTATİN tedavisine başlanmasını izleyen ilk saatlerde veya günlerde çok seyrek olarak akut pankreatit gelişebildiği ve ilacın bırakılması ile düzeldiği bildirilmiştir. Ayrıca, uzun süre SANDOSTATİN kullanan hastalarda safra taşına bağlı pankreatit gelişebildiği bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki advers reaksiyonlar pazara verildikten sonraki deneyimler süresince gözlemlenmiştir. Nadir durumlarda, hem düşük hem de yüksek aktiviteye bağlı tiroid disfonksiyonu bildirilmiştir.

Oktreotid asetat kullanan hastalarda, bazı vakalarda hazımsızlık belirtileri bildirilmiştir.

Oktreotid asetat kullanan hastalarda aritmi semptomları ve vakaları bildirilmiştir. QT uzaması, aks değişiklikleri, erken repolarizasyon, düşük voltaj, R/S değişimleri, erken R dalgası progresyonu ve non-spesifik ST-T dalga değişiklikleri gibi diğer ECG değişiklikleri oktreotid asetat tedavisi süresince bildirilmiştir. Ancak bu olaylarla oktreotid asetatın ilişkisi tespit edilememiştir çünkü birçok akromegalik ve karsinoid hastada altta yatan kardiyak hastalıklar bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Birkaç ay boyunca günde 3 defa subkütan enjeksiyonla verilen ve 2000 mikrograma varan oktreotid dozları, iyi tolere edilmiştir.

Bir kerede alınan maksimum i.v. doza bağlı herhangi bir yaşamsal tehlike bildirilmemiştir. Bugüne kadar bir yetişkine verilen en yüksek doz, bolus enjeksiyonla 1 mg olup, şu

semptomlar gözlenmiştir: Kalp hızında kısa süreli bir düşme, yüzde kızarma, abdominal kramplar, diyare, midede kazınma hissi ve bulantı. Bu semptomlar, uygulamadan 24 saat sonra kaybolmuştur.

Yanlışlıkla bir hastaya yüksek doz SANDOSTATİN verildiği (saatte 0.025 mg yerine saatte 0.25 mg 48 saat sürekli infüzyon halinde) ve hiçbir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.

Semptom:

Akut doz aşımından sonra hayatı tehdit eden reaksiyonlar kaydedilmemiştir.

Tedavi:

Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Büyüme hormonu inhibitörü

ATC kodu: H01CB02.

Oktreotid, doğal olarak bulunan somatostatin türevi olup somatostatine benzer farmakolojik etkilere sahip, ancak etki süresi belirgin ölçüde daha uzun sentetik bir oktapeptiddir. SANDOSTATİN patolojik olarak aşırı salgılanan, büyüme hormonu ile gastroenteropankreatik (GEP) endokrin sistemde üretilen seratonin ve peptidlerini inhibe eder.

Hayvanlarda, oktreotid, somatostatine göre daha güçlü bir GH, glukagon ve insülin salımı inhibitörüdür ve GH ve glukagon supresyonu açısından daha yüksek bir seçiciliğe sahiptir.

Sağlıklı kişilerde, SANDOSTATİN'in:

- Arginin, egzersiz ve insülin tarafından indüklenen hipogliseminin uyardığı büyüme hormonu salınımını,
- Yemek sonrası ortaya çıkan insülin, glukagon, gastrin, GEP sisteminin diğer peptidlerinin salınımını ve arginin tarafından uyarılan insülin ve glukagon salınımını,
- Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) etkisiyle açığa çıkan tiroid stimule edici hormonu(TSH) inhibe ettiği görülmüştür.

Somatostatinin aksine oktreotid büyüme hormonu salgılanmasını öncelikle insülin üzerinden inhibe eder ve oktreotid kullanılması, hormonların (örn. akromegalide büyüme hormonunun) rebound olarak salgılanmasını izlemez.

Akromegalik hastalarda:

SANDOSTATİN büyüme hormonunun ve İGF-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü -1)'in plazma düzeylerini düşürür.

Büyüme hormonu azalması (% 50 ya da daha fazla olmak üzere), olguların % 90'ında görülmüş ve serum GH düzeylerinin 5 ng/ml ve altına düşmesi, olguların % 50'sinde sağlanmıştır. Hastaların birçoğunda SANDOSTATİN, baş ağrısı, cilt ve yumuşak doku

şışmesi, hiperhidroz, artralji, parestezi gibi hastalığın klinik semptomlarını belirgin bir biçimde azaltmıştır. Büyük hipofiz adenomu olan hastalarda, SANDOSTATİN tedavisi, tümör dokusunun küçülmesini sağlayabilmektedir.

Gastroenteropankreatik endokrin sistemdeki fonksiyonel tümörlü hastalarda:

SANDOSTATİN, farklı endokrin etkilerinden dolayı, pek çok klinik bulguyu modifiye eder. Cerrahi, hepatik arter embolizasyonu ve çeşitli kemoterapilere örn. streptozotosin ve 5-fluorourasil gibi tedavilere rağmen hala tümöre bağlı semptomlar gösteren olgularda klinik ve semptomatik yararlar sağlanır.

SANDOSTATİN'in farklı tümör tiplerine etkisi şöyledir:

Karsinoid tümörler:

SANDOSTATİN uygulaması, özellikle ishal ve yüz kızarması olmak üzere semptomlarda iyileşme ile sonuçlanır. Birçok olguda buna, plazma serotonin düzeyinde düşme ve 5-hidroksiindol asetik asidin idrarla atılımında azalma eşlik eder.

VIPomalar:

Bu tümörlerin biyokimyasal özelliği, vazoaktif intestinal peptidleri (VIP) aşırı miktarlarda üretmesidir. Birçok olguda, SANDOSTATİN uygulaması, bu hastalık için tipik olan ağır sekretuar diyarenin hafiflemesini ve sonuç olarak da yaşam koşullarının iyileşmesini sağlar. Buna, diyareye bağlı olarak ortaya çıkmış elektrolit denge bozukluğunun örn. hipotasemi, hipokalemi düzelmesi eşlik eder, sonuçta enteral ve parenteral sıvı ve elektrolit verilmesinin kesilmesine olanak sağlar.

Bazı hastalarda bilgisayarlı tomografi taraması, tümörün büyümesinin yavaşladığını ya da durduğunu, hatta özellikle hepatik metastazlar olmak üzere bazı tümörlerde küçülme olduğunu göstermektedir. Klinik iyileşme, plazma VIP düzeylerinin düşmesiyle birlikte olur ve bu düşüş kabul edilmiş normal değerlere kadar sürebilir.

Glukagonomalar:

SANDOSTATİN uygulaması, birçok olguda bu hastalık için karakteristik olan gezici nekrolitik kızılıkların belirgin olarak azalmasını sağlar. Sık rastlanan hafif diabetes mellitus olgularında SANDOSTATİN'in etkinliği belirgin değildir ve genellikle kullanımı insüline ya da oral hipoglisemik ajanlara olan gereksinimi azaltıcı bir sonuç sağlamaz. SANDOSTATİN bu hastaların diyarelerinin hafiflemesini ve bu nedenle kilo almalarını sağlar. Semptomların düzelmesi sürekli olmasına rağmen SANDOSTATİN uygulaması sıklıkla glukagon plazma düzeyinde hızlı bir düşüş sağlarsa da bu düşüş, uzun süreli tedavilerde genel olarak devam etmez.

Gastrinomalar / Zollinger-Ellison Sendromu:

Kronik gastrin uyarımına bağlı gastrik asit hipersekresyonunun proton pompası inhibitörleri veya H₂ reseptör blokerleri ile tedavisi, tekrarlayan peptik ülserasyonları kontrol altına alıyorsa da, yetersiz kalabilir. Diyare, tedaviyle hafifletilemeyen, inatçı bir semptom olarak kalabilir. SANDOSTATİN tek başına veya proton pompası inhibitörleriyle ya da H₂ reseptör blokerleriyle kombine kullanıldığında, gastrik asid hipersekresyonunu azaltabilir ve diyare de dahil olmak üzere semptomları iyileştirebilir. Yüz kızarması gibi muhtemelen, tümör

tarafından peptid üretimine bağlı diğer semptomları da hafifletebilir. Bazı hastaların plazma gastrin düzeyleri düşer.

İnsülinomalar:

SANDOSTATİN uygulaması sirküle eden immunoreaktif insülinin azalmasına neden olur ancak bu 2 saat gibi kısa süreli olabilir. Ameliyat edilebilen tümörlü hastalarda, pre-operatif normogliseminin sağlanmasını ve sürdürülmesini gerçekleştirebilir. Ameliyat edilemeyen selim ya da habis tümörlü hastalarda, kan insülin düzeyinde düşme olmadan da glisemik kontrol sağlanabilir.

GRFomalar:

Tek başına ya da başka aktif peptidlerle birlikte büyüme hormonu salgılatıcı faktör (GRF) üretimiyle karakterize ender rastlanan tümörlerdir. SANDOSTATİN, sonuç olarak ortaya çıkan akromegalinin bulgu ve semptomlarını hafifletir. Bu, muhtemelen GRF ve büyüme hormonu sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır ve hipofiz büyümesinde yavaşlama bunu izleyebilir.

AIDS'e bağlı refrakter diyare:

AIDS'e bağlı refrakter diyareli hastalarda, SANDOSTATİN, konvansiyonel antiinfektif ve antidiyareik ajanların cevapsız bıraktığı diyareli hastaların üçte birinde kısmen veya tamamen dışkılamayı kontrol altına alır.

Pankreatik operasyon:

Pankreatik operasyondaki hastalarda, SANDOSTATİN'in operasyon öncesi veya sonrası uygulaması ile operasyon sonrası oluşabilecek komplikasyonların örn. pankreatik fistül, abse ve sonradan oluşan sepsis, operasyon sonrası akut pankreatit oluşma insidansını azaltır.

Siroza bağlı gastro-özofageal kanaması olan hastalar:

Özgül tedaviyle (örn. skleroterapi) kombine halde SANDOSTATİN uygulanması kanama ve erken yineleyen-kanama durumlarının daha iyi kontrolü ile birlikte, transfüzyon gereksinimini azaltmakta ve 5-günlük sağkalımı artırmaktadır. SANDOSTATİN'in kesin etki mekanizması tümüyle aydınlatılmamış olmakla birlikte, vazoaaktif hormonların (örn. VIP, glukagon) inhibisyonu yoluyla splanknik kan akımını azalttığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Subkütan uygulamada SANDOSTATİN hızla ve tam olarak emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşır.

Dağılım:

Dağılım hacmi 0.27 L/kg ve total vücut klirensi 160 ml/dak.' dır. Plazma proteinine bağlanma yüzdesi % 65'dir. Sandostatın'in kan hücrelerine bağlanan miktarı ihmal edilebilecek kadar azdır.

Biyotransformasyon:

Uygulama metodu nedeniyle veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Subkütan uygulamadan sonra eliminasyon yarılanma-ömrü 100 dakikadır. İntravenöz uygulamayı izleyen atılım bifazik olup, sırasıyla 10 ve 90 dakikalık yarılanma ömürlerine göre gerçekleşir. Peptidin büyük bir bölümü dışkıyla, % 32'si ise değişmemiş olarak idrarla vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan:

Uygulama metodu nedeniyle veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu, subkütan yoldan kullanılan oktreotid vücuda alınan ilaç miktarını EAA etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Eliminasyon kapasitesi, karaciğer sirozu olan hastalarda azalmış olabilir ama yağlı karaciğer hastalığında azalmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Farelerde yapılan oktreotid akut toksisite çalışmaları, LD₅₀ değerlerinin intravenöz kullanımda 72, subkütan kullanımda 470 mg/kg olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda oktreotidin akut intravenöz LD₅₀ değerinin 18 mg/kg olduğu saptanmıştır. Oktreotid asetat, intravenöz bolus enjeksiyonla 1 mg/kg'a varan dozlarda kullanıldığı köpeklerde iyi tolere edilmiştir.

Tekrarlanan-doz toksisitesi:

Köpeklerde, 26 hafta devam eden bir intravenöz toksisite çalışması yapılmış ve günde 2 defa 0.5 mg/kg'a varan dozlar, hipofizdeki prolaktin-içeren, asidofil hücrelerde ilerleyici değişikliklere neden olmuştur. Daha sonraki araştırmalar bu değişikliklerin fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığını ve dışarıdan verilen somatostatine bağımlı gözükmediğini ortaya koymuştur. Plazma hormon düzeylerinde anlamlı değişiklikler görülmemiştir. 3 hafta boyunca günde 2 defa 0.5 mg/kg subkütan oktreotid verilen dişi Rhesus maymunlarında hipofiz değişiklikleri görülmemiş ve başlangıçtaki plazma büyüme hormonu, prolaktin veya glikoz düzeylerinde değişiklik olmamıştır.

Asidik taşıyıcı, sıçanlardaki tekrarlanan subkütan enjeksiyonlarda iltihaba ve fibroplaziye neden olurken; kobaylara, steril serum fizyolojik içerisinde %0.1 solüsyon şeklinde intradermal olarak uygulanan oktreoti asetatın, gecikmiş-tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğunu gösteren herhangi bir kanıtla karşılaşılmamıştır.

Mutajen etki:

Oktreotid ve/veya metabolitleri, geçerliliği kanıtlanmış bakteri ve memeli test sistemlerinde *in vitro* araştırıldıklarında, mutajen etki potansiyeli göstermemiştir. V79 Çin hamsteri hücrelerinde *in vitro* kromozom anormalliklerinin sıklığı artmış; ancak bu etki, yalnızca yüksek ve sitotoksik konsantrasyonlarda görülmüştür. Buna karşılık oktreotid asetatla *in vitro*

enkübasyona alınan insan lenfositlerinde kromozom aberrasyonları görülmemiştir. İntravenöz olarak oktreotid verilen farelerin kemik iliğinde *in vivo* hiçbir klastojen etki görülmemiş (mikronükleus testi) ve sperm başlarındaki DNA onarım testinin kullanılmasıyla, erkek farelerde hiçbir genotoksisite kanıtı gözlemlenmemiştir. Mikrosferler, geçerliliği kanıtlanmış bir *in vitro* bakteri testinde, mutajen etki potansiyeli göstermemiştir.

Karsinojenik etki/kronik toksisite:

Hergün 1.25 mg/kg'a varan dozlarda oktreotid asetat verilen sıçanlarda subkütan enjeksiyon yerinde, daha çok erkek hayvanlarda olmak üzere 52, 104 ve 113/116 hafta sonra fibrosarkoma gelişmiştir. Lokal tümörler, kontrol hayvanlarında da görülmüştür. Ancak bu tümörler, enjeksiyon yerlerindeki, asit pH'taki laktik asit/mannitol taşıyıcının etkisiyle sürekli irritan etkiye bağlı, anormal bir fibroplaziyle açıklanmıştır. Nonspesifik bu doku reaksiyonu, farelere özgü gözükümüştür. Neoplastik lezyonlar ne 98 hafta boyunca günde 2 mg/kg'a varan dozlarda subkütan oktreotid enjeksiyonları uygulanan farelerde, ne de 52 hafta boyunca hergün subkütan dozlar verilen köpeklerde görülmüştür.

Sıçanlarda subkütan oktreotid kullanılarak yapılan ve 116 hafta devam eden karsinojenik etki çalışmasında ayrıca, endometrium karsinomaları da görülmüş ve bunların insidansı, en yüksek subkütan doz düzeyi olan günde 1.25 mg/kg kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır. Bu bulguya endometrit insidansının yükselmesi, overlerdeki corpus luteum sayısının azalması, meme adenomlarında azalma, uterusda luminal ve glandüler dilatasyon gibi daha başka bulguların eşlik etmesi, hormonal bir dengesizliği akla getirmiştir. Elimizdeki bilgiler sıçanlardaki endokrin sistem aracılığıyla gelişen tümörlerin türe-spesifik olduğunu ve ilacın insanlarda kullanılmasıyla ilgili olmadığını açıkça göstermektedir.

Üreme:

Dişi sıçanlardaki fertilité çalışmalarıyla pre-, peri- ve postnatal çalışmalar, günde 1 mg/kg'a kadar olan subkütan dozların üreme performansını ve yavruların gelişmesini olumsuz yönde etkilemediğini göstermiştir. Yavrularda görülen, fizyolojik büyümenin biraz geçikmesi şeklindeki etki geçici olmuş ve aşırı farmakodinamik aktivite nedeniyle GH inhibisyonuna bağlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit	3,4 mg	
Mannitol	45 mg	
Sodyum bikarbonat		k.m.
Enjeksiyonluk su		k.m.

6.2. Geçimsizlikler

Oktreotid asetat, total parenteral beslenme solüsyonları içinde geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan koruyunuz. Buzdolabında 2°-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanım esnasında 2 hafta 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında kalabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz, Tip I cam kalitesinde ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İLACIN UYGULANMASI İLE İLGİLİ BİLGİLER

Subkütan uygulama:

İlacı subkütan olarak kendi kendilerine uygulayacak hastalara hekim ya da hemşire tarafından ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Lokal iritasyonu azaltmak için uygulamadan önce preparatın oda sıcaklığına getirilmesi tavsiye edilir. Aynı bölgeye kısa aralıklarla çok sayıda enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır.

Ampuller uygulamadan hemen önce açılmalı ve kullanılmamış kısım varsa atılmalıdır.,

İntravenöz infüzyon:

Parenteral ilaçları uygulama öncesinde, renk değişikliği ve partikül içerip içermediği açısından çıplak gözle incelenmelidir.

SANDOSTATİN (oktreotid asetat), steril fizyolojik serum solüsyonlarında veya sudaki % 5 dekstroz solüsyonlarında 24 saat süreyle dayanıklı olarak kalır. Ancak SANDOSTATİN glukoz homeostazını etkileyebildiğinden, dekstroz değil de serum fizyolojik solüsyonlarının kullanılması önerilmektedir. Seyreltilmiş olan solüsyon fiziksel ve kimyasal olarak 25°C'nin altında 24 saat dayanıklı kalır. Mikrobiyolojik açıdan seyreltilmiş solüsyonlar tercihen hemen kullanılmalıdır. Eğer solüsyon hemen kullanılmazsa, kullanım öncesinde saklanma sorumluluğu kullanıcıya aittir ve saklama, 2-8° C arasında gerçekleştirilmelidir. Uygulama öncesinde solüsyonun ısısı, tekrar oda sıcaklığına getirilmelidir.

Rekonstitüsyon, infüzyon ortamıyla seyreltilmesi, buzdolabında saklanması ve uygulamanın sona ermesi arasındaki toplam süre 24 saati aşmamalıdır.

SANDOSTATİN intravenöz infüzyon yoluyla verilecekse, 0.5 mg'lık bir ampulün içeriği normal olarak 60 ml serum fizyolojik içerisinde çözündürülmeli ve sonuçta meydana gelen solüsyon, bir infüzyon pompası aracılığıyla kullanılmalıdır. Bu işlem, önceden belirlenmiş olan tedavi süresi tamamlanıncaya kadar, gereken sıklıkta tekrarlanmalıdır. İnfüzyon yoluyla SANDOSTATİN, daha düşük konsantrasyonlarda da kullanılmıştır.

Ampuller bir noktadan kırılan tiptedir. Aşağıda açıklandığı gibi testeresiz olarak açılır:

1. Ampul sol elle gövdeden sağ elle baş tarafından nokta görülecek şekilde tutulur.
2. Noktanın tersi yönünde baş taraf geriye doğru bastırılarak kırılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri 34912 Kurtköy-İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00 Fax: 0 212 326 90 74

8. RUHSAT NUMARASI

102 / 29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ