

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDOSTATİN 0,1 mg/mL S.C./I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL'sinde:

Oktreotid asetat (serbest peptit olarak) 0,1 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum bikarbonat k.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 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 yeterli yanıt vermeyen akromegali olgularının büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 plazma düzeylerinin düşürülmesinde ve semptomatik kontrolünde endikedir. SANDOSTATİN aynı zamanda cerrahi tedavinin uygun olmadığı ya da cerrahi tedavi istemeyen akromegali olgularında veya radyoterapi gören hastalarda radyoterapinin tam etkisi başlayıncaya kadarki dönemde kullanılabilir.

- Fonksiyonel Gastroenteropankreatik Endokrin (GEP) Tümörlerin semptomlarının giderilmesinde (bkz. Bölüm 5.1)

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

- Pankreas ameliyatları sonrası oluşan komplikasyonların önlenmesi,
- Sirozlu hastalarda gastro-özofajiyal varislere bağlı kanamaların acil tedavisi ve yineleyen kanamaların önlenmesi

SANDOSTATİN, endoskopik skleroterapi gibi özgün tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılmalıdır.

TSH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisi:

- Cerrahi tedaviden ve/veya radyoterapiden sonra salgı normal düzeyine inmediğinde
- Cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalarda
- Radyoterapi uygulanan hastalarda, radyoterapi etkili olana kadar

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 subkutan enjeksiyon.

Doz ayarlaması, BH ve IGF-1 düzeylerinin (hedef: BH <2,5 ng/mL; IGF-1 normal sınırlar içinde) aylık ölçümleri, klinik belirtiler ve 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 ve IGF-1 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 subkutan enjeksiyon yapılmalıdır. Alınan klinik yanıt, 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.

Pankreatik operasyon sonrası komplikasyonlarında:

Operasyon günü laparotomiden en az bir saat öncesinden başlayarak art arda 7 gün süre ile günde 3 defa 0,1 mg subkutan enjeksiyon ile verilir.

Gastro-özofajiyal varis kanamaları:

5 gün boyunca, 25 mikrogram/saate sürekli IV infüzyonla verilir. SANDOSTATİN serum fizyolojik içinde dilue edilebilir.

Gastro-özofajiyal varis kanaması olan sirotik hastalarda, SANDOSTATİN'in, 5 gün boyunca 50 mikrogram/saate kadarki sürekli IV uygulanması çok iyi tolere edilmiştir (bkz. Bölüm 4.9).

TSH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisi:

En sık olarak etkili dozaj, SC enjeksiyon yoluyla verilen günde üç kez 100 mikrogramdır. Doz, TSH ve tiroid hormonlarına yönelik yanıtla göre ayarlanabilir. Etkililiğe karar verilebilmesi için en az 5 günlük tedavi gerekir.

Uygulama şekli:

SANDOSTATİN direk subkutan enjeksiyon veya seyreltmenin ardından intravenöz infüzyon yolu ile uygulanır.

Uygulama şekli ve dilüsyonlar 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, subkutan enjeksiyonla kullanılan oktreotidin vücuttaki 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.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Oktreotid veya SANDOSTATİN ampulün bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleriGenel:

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 bulgular ortaya çıkarsa, alternatif uygulamalar önerilebilir.

Akromegalik kadın hastalarda büyüme hormonu (BH) düzeylerindeki azalmanın ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonunun normalizasyonunun terapötik yararları potansiyel olarak fertilitenin geri kazanılmasını sağlayabilir. Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlara gerekli olması durumunda oktreotid tedavisi sırasında yeterli düzeyde doğum kontrol yöntemini kullanmaları söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Oktreotid ile uzun süreli tedavi gören hastalarda tiroid fonksiyonu izlenmelidir.

Oktreotid tedavisi esnasında hepatik fonksiyon izlenmelidir.

Kardiyovasküler ilişkili olaylar:

Yaygın bradikardi vakaları bildirilmiştir. Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, veya sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eden ilaçların doz ayarlanması gerekebilir.

Yüksek dozlarda sürekli infüzyon (100 mikrogram/saat) alan hastalarda ve intravenöz bolus oktreotid (50 mikrogram bolus ve ardından 50 mikrogram/saat sürekli infüzyon) alan hastalarda atriyoventriküler bloklar (tam atriyoventriküler blok dahil) bildirilmiştir. Bu nedenle 50 mikrogram/saat'lik maksimum doz aşılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Yüksek dozlarda intravenöz oktreotid alan hastalarda uygun kardiyak takip yapılmalıdır.

Safra kesesi ve ilişkili olaylar:

Kolelitiyazis SANDOSTATİN tedavisi esnasında oldukça yaygın görülen bir olay olup, kolesistit ve safra kanalında dilatasyonla ilişkilendirilebilir (bkz. Bölüm 4.8). Ek olarak, pazarlama sonrası deneyime göre, SANDOSTATİN alan hastalarda kolelitiyazisin bir komplikasyonu olarak kolanjit vakaları bildirilmiştir. SANDOSTATİN tedavisine başlamadan önce ve tedavi süresince 6 ila 12

ay aralıklarla, safra kesesinin ultrasonografik kontrolleri yapılmalıdır.

Gastroenteropankreatik (GEP) endokrin tümörler:

GEP endokrin tümörlerinin tedavisi sırasında nadir durumlarda SANDOSTATİN ile sağlanan semptom kontrolünde ani azalma oluşmasına bağlı olarak şiddetli semptomlar hızla tekrar ortaya çıkabilir. Tedavi durdurulduğu taktirde semptomlar kötüleşebilir veya tekrar edebilir.

Glukoz metabolizması:

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

İnsülinomalı hastalarda, oktreotid, büyüme hormonunu ve glukagonu insüline göre daha fazla 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, yakından 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. Diyabeti olmayan hastalarda ve insülin rezervi kısmen sağlam olan Tip II diyabet vakalarında SANDOSTATİN kullanılması, glisemide yemek sonrasında artışlarla sonuçlanabilir. Bu nedenle, glukoz toleransı ve antidiyabetik tedavinin izlenmesi önerilmektedir.

Özofajiyal varisler:

Özofajiyal varislerinden kaynaklanan kanama ataklarını takiben, insülin-bağımlı diyabet gelişimi veya daha önceden 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, subkutan enjeksiyon bölgesinde sadece en yüksek dozda (vücut yüzey alanı baz alındığında insan dozunun yaklaşık 8 misli) sarkom bildirilmiştir. 52 haftalık köpek toksisite çalışmasında subkutan 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 bu bulguların anlamlı olmadığını göstermiştir.

Beslenme:

Oktreotid, 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.

Pankreas fonksiyonu:

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri için oktreotid tedavisi alan bazı hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği (PEI) gözlenmiştir. PEI semptomları arasında steatore, gevşek dışkı, abdominal

şişkinlik ve kilo kaybı sayılabilmektedir. Klinik kılavuzlara göre semptomatik hastalar için PEI taraması ve uygun tedavi düşünülmelidir.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1mmol (23mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SANDOSTATİN, beta blokerler, kalsiyum kanalı blokerleri veya sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eden ajanlar ile eş zamanlı olarak uygulandığında söz konusu tıbbi ürünlerin dozunda ayarlama gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

SANDOSTATİN, insülin ve anti-diyabetik ajanlar ile eş zamanlı olarak uygulandığında, söz konusu tıbbi ürünlerin dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Oktreotid ve bromokriptinin birlikte kullanılması, bromokriptin biyoyararlanım 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) dikkatli kullanılmalıdır.

Radyoaktif somatostatin analoglarıyla eşzamanlı kullanım

Somatostatin ve oktreotid gibi analogları, somatostatin reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak radyoaktif somatostatin analoglarının efikasitelerini değiştirebilir.

Somatostatin reseptörlerine bağlanan bir radyofarmasötik olan lutesyum (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid uygulamasından önceki 24 saat boyunca Sandostatin uygulamasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır. Geriatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara, oktreotid tedavisi sırasında yeterli düzeyde etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları söylenmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda oktreotid kullanımında veriler kısıtlıdır (<300 gebelik sonucu) ve vakaların üçte birinde gebelik sonuçları bilinmemektedir. Raporların çoğu pazarlama sonrası oktreotid kullanımından sonra alınmış olup, maruz kalan gebeliklerin %50'sinden fazlası akromegali hastalarında bildirilmiştir. Çoğu kadın oktreotid gebeliğin ilk trimestresi sırasında 100-1200 mikrogram/gün SANDOSTATİN SC veya 10-40 mg/ay SANDOSTATİN LAR arasında değişen dozlarda maruz kalmıştır. Sonucu bilinen gebelik vakalarının yaklaşık % 4'ünde konjenital anomaliler bildirilmiştir. Bu vakalar için oktreotid ile nedensel bir ilişkiden şüphe edilmemektedir.

Hayvanlarda yürütülen çalışmalar, oktreotidin üreme toksisitesi üzerine doğrudan veya dolaylı zararlı etkisini göstermemiştir. (bkz. Bölüm 5.3).

Önleyici bir tedbir olarak, gebelik esnasında SANDOSTATİN kullanımından kaçınılması tercih edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Oktreotidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oktreotidin sütte atıldığını göstermektedir. SANDOSTATİN tedavisi sırasında emzirme yapılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Oktreotidin insan fertilitesi üzerinde bir etkiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Gebelik ve laktasyon sırasında tedavi edilen dişilerin erkek döllerinde testislerin geç indiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte oktreotid günde 1 mg/kg vücut ağırlığına kadar olan dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilitayı bozmamıştır. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SANDOSTATİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Hastalara SANDOSTATİN ile tedavi sırasında baş dönmesi, bitkinlik/yorgunluk veya baş ağrısı yaşamaları durumunda araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oktreotid tedavisi sırasında en sık bildirilen istenmeyen etkiler, gastrointestinal hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, hepatobilyer hastalıklar ve metabolizma ve beslenme hastalıklarını kapsamaktadır.

Oktreotid uygulamasının yapıldığı klinik çalışmalarda en yaygın şekilde bildirilen istenmeyen etkiler şunlardır: diyare, abdominal ağrı, mide bulantısı, karında şişkinlik (flatulans), baş ağrısı, kolelitiazis, hiperglisemi ve kabızlık. Yaygın olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler şunlardır: baş dönmesi, lokalize ağrı, safra çamuru, tiroid fonksiyon bozukluğu (örn., azalmış tiroid uyarıcı

hormon [TSH], azalmış toplam T4 ve azalmış serbest T4), dışkı kıvamında azalma, bozulmuş glukoz toleransı, kusma, asteni ve hipoglisemi.

Aşağıdaki yan etkiler oktreotidle yapılan klinik çalışmalardan 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 $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hipotiroidizm, tiroid bozukluğu (örn., azalmış TSH, azalmış toplam T4 ve azalmış serbest T4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperglisemi

Yaygın: Hipoglisemi, bozulmuş glikoz toleransı, anoreksi

Yaygın olmayan: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı, bulantı, kabızlık, flutalans

Yaygın: Dispepsi, kusma, karında şişkinlik, steatore, dışkı kıvamında azalma, feçeste renk değişikliği

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Kolelitiazis

Yaygın: Kolesistit, safra çamuru, hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü ve alopesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın: Yükselmiş transaminaz düzeyleri

Pazarlama sonrası deneyim / Spontan raporlardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları:

Aşağıda sunulan spontan olarak bildirilmiş advers reaksiyonlar, gönüllü olarak bildirilmektedir ve

bu nedenle sıklığın ya da ilaç maruziyeti ile olan nedensel ilişkinin belirlenmesi her zaman mümkün olamamaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Trombositopeni

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaksi, alerji/aşırı duyarlılık reaksiyonları

Kardiyak hastalıkları

Aritmiler

Hepato-bilier hastalıkları

Akut pankreatit, kolestatik eşlik etmediği akut hepatit, kolestatik hepatit, kolestatik sarılık, kolestatik sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Ürtiker

Araştırmalar

Artmış alkalik fosfataz düzeyleri, artmış gama glutamil transferaz düzeyleri

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Safra kesesi ve ilişkili reaksiyonlar

Somatostatin analoglarının safra kesesinin kontraktilesini inhibe edip safra salgısını azalttığı ve bu durumun safra kesesinde anormalliklere veya çamura neden olabileceği kanıtlanmıştır. Uzun süreli SC SANDOSTATİN kullanıcılarının %15-30'unda safra kesesi taşı olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyondaki (40-60 yaş arası) insidans yaklaşık %5-20'dir. Safra kesesi taşları oluşursa bunlar genellikle asemptomatik olmaktadır; semptomatik taşlar safra asitleriyle eritme tedavisi uygulanarak veya cerrahiyle tedavi edilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Nadir durumlarda, gastrointestinal yan etkiler, progresif karın şişliği, şiddetli epigastrik ağrı, abdominal hassasiyet ve sakınmanın (vücutta pozisyonel değişiklik ile açıklanan) eşlik ettiği akut bağırsak tıkanıklığını andırabilir.

Gastrointestinal advers olayların sıklığının kesintisiz tedavi ile zaman içerisinde azaldığı bilinmektedir.

Gastrointestinal yan etki görülmesi SANDOSTATİN SC uygulama zamanında öğünlerden kaçınılarak, yani öğünler arasında ya da yatma zamanında enjeksiyon yapılarak azaltılabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaktik reaksiyonlar

Pazarlama sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar meydana geldiği zaman çoğunlukla deriyi, nadiren ağzı ve solunum yollarını etkilemektedir. İzole anafilaktik şok vakaları bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

SC enjeksiyon bölgesinde nadiren 15 dakikadan uzun süren kızarıklık ve şişlik ile birlikte batma,

karıncalanma veya yanma hissi ya da ağrı görülebilir. Bölgesel rahatsızlık, çözelti enjeksiyon öncesinde oda sıcaklığına getirilerek veya daha konsantre bir çözelti kullanıp daha küçük hacim enjekte edilerek azaltılabilir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Ölçülen fekal yağ atılımı artabilse de, bugüne kadar oktreotid ile uzun vadeli tedavinin malabsorpsiyon nedeniyle nütrisyonel eksikliğe yol açtığına dair bir kanıta rastlanmamıştır.

Pankreatik enzimler

Çok nadir durumlarda, SANDOSTATİN SC tedavisinin ilk birkaç saati veya günü içinde akut pankreatit bildirilmiş ve ilacın kesilmesi ile düzelmiştir. Ayrıca, uzun vadeli SANDOSTATİN SC tedavisi gören hastalar için kolelitiaz ile indüklenen pankreatit bildirilmiştir.

Kardiyak bozukluklar

Bradikardi somatostatin analogları kullanımı esnasında yaygın görülen bir advers reaksiyondur. Hem akromegali hem de karsinoid sendrom hastalarında, QT uzaması, eksen kaymaları, erken repolarizasyon, düşük voltaj, R/S geçiş, erken R dalgası progresyonu ve spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri gibi EKG değişiklikleri gözlenmiştir. Bu olayların oktreotid asetat ile ilişkisi, bu hastaların çoğu altta yatan kardiyak hastalıklara sahip olduğundan belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Trombositopeni

Trombositopeni, pazarlama sonrası deneyimde özellikle SANDOSTATİN (IV) tedavisi esnasında karaciğer sirozu olan hastalarda bildirilmiştir. Tedavi bırakıldıktan sonra düzelmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinler ve çocuklarda az sayıda SANDOSTATİN kazara doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Yetişkinlerde sürekli infüzyon (100-250 mikrogram/saat) ya da deri altı yoldan (günde üç kez 1500 mikrogram) uygulanan dozlar 2.400-6.000 mikrogram/gün aralığındadır. Bildirilen advers olaylar, aritmi, hipotansiyon, kardiyak arrest, beyin hipoksisi, pankreatit, hepatik steatoz, diyare, güçsüzlük, letarji, kilo kaybı, hepatomegali ve laktik asidozdur. İntravenöz yoldan 100 mikrogram/saat sürekli infüzyon ve/veya bolus oktreotid (50 mikrogram bolus ve ardından 50 mikrogram/saat sürekli infüzyon) alan hastalarda atriyoventriküler bloklar (tam atriyoventriküler blok dahil) bildirilmiştir.

Çocuklarda sürekli infüzyon (2,1-500 mikrogram/saat) ya da deri altı yoldan (50-100 mikrogram) uygulanan dozlar 50-3.000 mikrogram/gün aralığındadır. Bildirilen tek advers olay hafif şiddette hiperglisemidir.

Bölünmüş dozlar halinde deri altı yoldan 3.000-30.000 mikrogram/gün doz düzeylerinde SANDOSTATİN alan kanser hastalarında beklenmedik advers olaylar bildirilmemiştir.

Tedavi:

Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Somatostatin ve analogları

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 serotonin ve peptidlerini inhibe eder.

Hayvanlarda, oktreotid, somatostatine göre daha potent bir BH, glukagon ve insülin salımı inhibitörüdür ve BH 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 endokrin 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 salgılanmasına yol açmaz.

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), vakaların % 90'ında görülmüş ve vakaların yaklaşık yarısında serum BH düzeylerinin 5 ng/mL altına düşmesi sağlanmıştır. Hastaların birçoğunda SANDOSTATİN, baş ağrısı, cilt ve yumuşak doku şişmesi, hiperhidroz, artralji, parestezi gibi hastalığın klinik semptomlarını belirgin bir biçimde azaltmıştır. Büyük hipofiz adenomu olan hastalarda, SANDOSTATİN tedavisi, tümör kütlelerinde bir miktar küçülme ile sonuçlanabilir.

Gastroenteropankreatik endokrin sistemdeki fonksiyonel tümörlü hastalarda:

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

SANDOSTATİN'in farklı tümör tiplerine etkisi şöyledir:

Karsinoid tümörler:

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

VİPomalar:

Bu tümörlerin biyokimyasal özelliği, vazoaaktif intestinal peptidleri (VIP) aşırı miktarlarda üretmesidir. Birçok vakada, 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. 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 vakada bu hastalık için karakteristik olan nekrolitik migratuar eritemin belirgin olarak azalmasını sağlar. Sık rastlanan hafif diabetes mellitus vakalarında 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:

H2-reseptör blokörleriyle veya proton pompası inhibitörleriyle uygulanan tedavi genellikle aşırı gastrik asit salgısını kontrol eder. Ancak, yine belirgin bir semptom olan diyare proton pompası inhibitörleri veya H2-reseptör blokör ajanları ile yeterli düzeyde hafifletilemeyebilir. SANDOSTATİN bazı hastalarda yüksek gastrin seviyelerinin baskılanmasını sağladığı için aşırı gastrik asit salgısının azaltılmasına ve diyare dahil semptomları iyileştirmeye yardımcı olabilir.

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 sağlanmasında ve sürdürülmesinde SANDOSTATİN yardımcı olabilir. Ameliyat edilemeyen benign ya da malign tümörlü hastalarda, kan insülin düzeyinde düşme olmadan da glisemik kontrolde iyileşme sağlanabilir.

Pankreatik operasyon sonrası komplikasyonlar:

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

Gastro-özofajiyal varis kanamaları:

Altta yatan siroz nedeniyle kanamalı gastro-özofajiyal varisleri olan hastalarda, spesifik 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 aydınlatılamamış olmakla birlikte, vazoaaktif hormonların (örn. VIP, glukagon) inhibisyonu yoluyla splanknik kan akımını azalttığı düşünülmektedir.

TSH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisi:

SANDOSTATİN'in tedavi etkileri prospektif olarak 21 hasta gözlenmiş ve 37 yayınlanmış vaka serileri ile birleştirilmiştir. Değerlendirilebilir biyokimyasal verilere sahip 42 hasta arasında hastaların %81'i (n=34) tatmin edici bulgulara sahipken (TSH'de en az %50 azalma ve tiroid hormonlarında önemli azalma), %67'sinde (n=28) TSH ve tiroid hormonları normale dönmüştür. Bu hastalarda yanıt tedavi süresince korunmuştur (61 aya kadar, ortalama, 15,7 ay).

Klinik semptomlar açısından, klinik hipertiroidizm görülen 32 hastanın 19'unda net bir iyileşme bildirilmiştir. 11 vakada (%41) tümör hacminde %20'den fazla ve 4 vakada (%15) %50'den fazla azalma gözlenmiştir. En erken azalma 14 günlük tedavi sonrasında bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Dağılım hacmi 0,27 L/kg ve total vücut klerensi 160 mL/dk' dır. Plazma proteinine bağlanma yüzdesi %65'dir. SANDOSTATİN'in kan hücrelerine bağlanan miktarı ihmal edilebilecek kadar azdır.

Biyotransformasyon:

Uygulama metodu nedeniyle veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Subkutan 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 Durum:

Uygulama metodu nedeniyle veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu, subkutan yoldan kullanılan oktreotid'in vücuttaki ilaç miktarını (EAA) etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda yürütülen akut ve tekrarlanan doz toksikolojisi, genotoksisite, karsinogenisite ve üreme toksikolojisi çalışmaları insanlar için spesifik güvenlik endişeleri ortaya koymamıştır.

Hayvanlarda yürütülen üreme çalışmaları 1 mg/kg/güne varan parental dozlarda oktreotide bağlı teratojenik, embriyo/fötal veya diğer üreme etkilerine dair bir kanıt ortaya koymamıştır. Sıçan yavrularında aşırı farmakodinamik aktivitenin neden olduğu BH inhibisyonuna bağlı ve geçici

özellikte bir miktar fiziksel büyüme geriliği not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Jüvenil sıçanlarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Pre- ve post-natal gelişim çalışmalarında, tüm gebelik ve laktasyon periyodu boyunca oktreotid verilen dişilerin F1 döllerinde azalmış büyüme ve olgunlaşma gözlenmiştir. Erkek F1 döller için geç testis inmesi gözlenmekle birlikte etkilenmiş F1 erkek yavruların fertilitesi normal kalmıştır. Bu nedenle yukarıda bahsedilen gözlemler geçici olup, BH inhibisyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir.

Karsinojenik etki/kronik toksisite:

Hergün 1,25 mg/kg'a varan dozlarda oktreotid asetat verilen sıçanlarda subkutan 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 iritan etkiye bağlı, anormal bir fibroplaziyle açıklanmıştır. Nonspesifik bu doku reaksiyonu, sıçanlara özgü gözükümüştür. Neoplastik lezyonlar ne 98 hafta boyunca günde 2 mg/kg'a varan dozlarda subkutan oktreotid enjeksiyonları uygulanan farelerde, ne de 52 hafta boyunca hergün subkutan dozlar verilen köpeklerde görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit

Mannitol

Sodyum bikarbonat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Oktreotid asetat, total parenteral beslenme çözeltileri içinde geçimsizdir. Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltiler hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Ampüller açılmadığında 2 haftaya kadar 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında kalabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz, Tip I cam kalitesinde 5 adet steril 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İLACIN UYGULANMASI İLE İLGİLİ BİLGİLER

Subkutan uygulama:

İlacı subkutan 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 ilaçlar uygulama öncesinde, renk değişikliği ve partikül içerip içermediği açısından çıplak gözle incelenmelidir. İntravenöz infüzyon için ürün uygulamadan önce seyreltilmelidir.

SANDOSTATİN (oktreotid asetat), steril fizyolojik serum çözeltilerinde veya sudaki steril %5 dekstroz (glukoz) çözeltilerinde 24 saat süreyle fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklıdır. Ancak SANDOSTATİN glukoz homeostazını etkileyebildiğinden, dekstroz yerine serum fizyolojik çözeltilerinin kullanılması önerilmektedir. Seyreltilmiş olan çözelti fiziksel ve kimyasal olarak 25°C'nin altında 24 saat dayanıklı kalır. Mikrobiyolojik açıdan seyreltilmiş çözeltiler hemen kullanılmalıdır. Eğer çözelti hemen kullanılmazsa, kullanım öncesinde saklanma süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

SANDOSTATİN intravenöz infüzyon yoluyla verilecekse, 0,5 mg'lık bir ampulün içeriği normal olarak 60 mL serum fizyolojik içerisinde çözündürülmeli ve sonuçta meydana gelen çözelti, bir infüzyon pompası aracılığıyla kullanılmalıdır. Bu işlem, önceden belirlenmiş olan tedavi süresi tamamlanıncaya kadar, gereken sıklıkta tekrarlanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

102 / 29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 10.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ