

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDOSTATİN 0.1 mg / ml Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

1 ml'sinde:

Oktreotid (serbest peptid olarak) 0.1 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat k.m.

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:

- o Karsinoid sendrom özelliklerine sahip karsinoid tümörler,
- o VIPomalar,
- o Glukagonomalar,
- o Gastrinomalar/Zollinger-Ellison sendromu, genellikle proton pompası inhibitörleri veya H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle kombine kullanılır.
- o İnsülinomalar (hipogliseminin pre-operatif kontrolü ve idame tedavisi),
- o 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 özğün 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. Çoęu 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 oktreatide 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.

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Oktreatide 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 büyüyebildiğinden, hastaların dikkatli takip edilmesi zorunludur. Tümörün büyümesi ile ilgili göstergeler belirginleşince, alternatif uygulamalar önerilir.

Akromegalik kadın hastalarda büyüme hormonu (GH) 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 oktreatid tedavisi sırasında yeterli düzeyde doğum kontrol yöntemini kullanmaları söylenmelidir (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Oktreatid ile uzun süreli tedavi gören hastalarda tiroid fonksiyonu izlenmelidir.

Oktreatid tedavisi esnasında hepatik fonksiyon izlenmelidir.

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.

Sirozu olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Gastroenteropankreatik endokrin tümörler

Gastroenteropankreatik endokrin 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. Hipoglisemi de görülebilir.

İnsülinomalı hastalarda, oktreatid, 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 diyabet 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 diyabet 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:

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.

Sodyum içeriği:

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

SANDOSTATİN'in siklosporinin ince barsaktan emilimini azalttığı ve simetidinin 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)**

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

##### **Gebelik dönemi**

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde, akromegalisi olan hastalarda sınırlı sayıda ilaca maruz kalmış gebelikle ilgili veriler bildirilmiştir; diğer yandan, vakaların yarısında gebelik sonucu bilinmemektedir. Kadınların büyük kısmı gebeliğin ilk trimesteri sırasında 100-300 mikrogram/gün SANDOSTATİN s.c. ya da 20-30 mg/ay SANDOSTATİN LAR aralığındaki

dozlarda oktreotide maruz kalmıştır. Sonucu bilinen vakaların yaklaşık üçte ikisinde kadınlar gebelikleri sırasında oktreotid tedavisine devam etmeyi seçmişlerdir. Sonucu bilinen vakaların çoğunda, normal yenidoğanlar bildirilmiştir; fakat ilk trimester sırasında birkaç spontan düşük ve az sayıda indüklenmiş düşük de bildirilmiştir.

Gebelik sonuçları bildirmiş vakalarda oktreotid kullanımı nedeniyle konjenital anomali ya da malformasyon vakaları gözlenmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fizyolojik büyümede belirli oranda geçici gerileme dışında gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ya da postnatal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **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**

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

Oktreotid uygulamasının yapıldığı klinik çalışmalarda en yaygın şekilde bildirilen istenmeyen etkiler şunlardır: diyare, abdominal ağrı, mide bulantısı, barsakta aşırı gaz, baş ağrısı, kolelitiyazis, hiperglisemi ve kabızlık. Yaygın olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler şunlardır: baş dönmesi, lokalize ağrı, bilier çamur, tiroid fonksiyon bozukluğu (örn., azalmış tiroid uyarıcı hormon [TSH], azalmış toplam T4 ve azalmış serbest T4), gevşek dışkı, bozulmuş glukoz toleransı, kusma, asteni ve hipoglisemi.

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 önlenebilir.

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.

Akromegalik ve karsinoid sendrom hastalarında, QT uzaması, eksen kaymaları, erken repolarizasyon, düşük voltaj, R/S geçişi, erken R dalga progresyonu ve spesifik olmayan ST-T dalga değişiklikleri gibi EKG değişiklikleri gözlenmiştir. Bu olayların oktreotid asetat ile ilişkisi belirlenmemiştir; çünkü bu hastaların büyük kısmında altta yatan kalp hastalıkları bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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**

Yaygın: Hipotiroidizm, tiroid fonksiyon 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 hastalıklar**

Yaygın: Bradikardi  
Yaygın olmayan: Taşikardi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı, bulantı, kabızlık, barsakta aşırı gaz

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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok yaygın: Kolelitiazis

Yaygın: Kolesistit, safra çamuru, hiperbilirubinemi

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, döküntü ve alopesi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde lokalize ağrı

### **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.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Anafilaksi, alerji/aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Kardiyak hastalıklar**

Aritmiler

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Akut pankreatit, kolestaz olmadan akut hepatit, kolestatik hepatit.

Kolestaz, sarılık, kolestatik sarılık.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Ürtiker

### **Araştırmalar**

Artmış alkalın fosfataz düzeyleri, artmış gama glutamil transferaz düzeyleri

## **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 (1500 mikrogram t.i.d.) uygulanan dozlar 2400-6000 mikrogram/gün aralığındadır. Bildirilen advers olaylar, aritmi, hipotansiyon, kardiyak arest, beyin hipoksisi, pankreatit, hepatit steatoz, diyare, güçsüzlük, letarji, kilo kaybı, hepatomegali ve laktik asidozdur.

Çocuklarda sürekli infüzyon (2.1-500 mikrogram/saat) ya da deri altı yoldan (50-100 mikrogram) uygulanan dozlar 50-3000 mikrogram/gün aralığındadır. Bildirilen tek advers olay hafif şiddette hiperglisemidir.



Bölünmüş dozlar halinde deri altı yoldan 3000-30000 mikrogram/gün doz düzeylerinde Sandostatın alan kanser hastalarında beklenmedik advers olaylar bildirilmemiştir.

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 somatostatın türevidir 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 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 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), 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 şişmesi, 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, vazoaaktif 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. hipopotasemi, 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 H<sub>2</sub> reseptör blokörleri 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 H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle 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-özofagal kanaması olan hastalar:**

Özgün 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.

## **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 klerensi 160 ml/dak.' dır. Plazma proteinine bağlanma yüzdesi % 65'dir. SANDOSTATİN'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 Durum:**

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, LD<sub>50</sub> değerlerinin intravenöz kullanımda 72, subkütan kullanımda 470 mg/kg olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda oktreotidin akut intravenöz LD<sub>50</sub> 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 somatostatinle bağlantılı 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 genotoksikite kanıtı gözlemlenmemiştir. Mikrosferler, geçerliliği kanıtlanmış bir *in vitro* bakteri testinde, mutajen etki potansiyeli göstermemiştir.

### Karsinogenik 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 iritasyonla ilgili, 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, uterusu 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 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. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

03.04.2014