

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOMATOSTATİN EUMEDICA 250 µg i.v. İnfüzyon için Liyofilize Toz içeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Toz flakon

Etkin madde:

Her flakon 250 µg SOMATOSTATİN'e eşdeğer miktarda hidratlanmış SOMATOSTATİN asetat liyofilize toz içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Glasiyel asetik asit * k.m.
Enjeksiyonluk su* k.m.

Cözücü ampul

Sodyum klorür 9 mg
Enjeksiyonluk su 1 ml'ye tamamlanır.

* Proses esnasında uzaklaştırılır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz ve çözücüsü

Toz: beyaz dondurularak kurutulmuş toz

Çözücü: Berrak renksiz sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Aşırı kanamadan dolayı endoskopik skleroterapinin yapılamadığı akut özofagus varis kanamalarının tedavisinde, kırksekiz (48) saatten fazla somatostatin verilmesi önerilmemektedir.
- Gastrik veya duodenal ülserden, hemorajik gastrit kanamalarından kaynaklanan klinik

açıdan şüpheli ya da endoskopi ile kanıtlanmış akut gastrointestinal kanamaların tedavisinde, en az 48 saat olmak üzere 5 gün boyunca devam edilmelidir.

- İntestinal ve pankreatik fistüllerin tedavisinde
- Gastrointestinal sistemde görülen endokrin tümörlerin aşırı sekresyonlarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Plazma yarılanma ömrü 1-2 dakika kadar kısa olduğundan, sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. SOMATOSTATİN EUMEDICA'nın parental olarak uygulanması için kullanımdan hemen önce 1 ml ampul sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) eklenerek hazırlanmalıdır.

Yetişkinler:

Önerilen doz genellikle 75 kg olan bir hasta için saat başına 250 µg sürekli infüzyon olarak verilen 3.5 µg/kg vücut ağırlığı/saat ya da 6 mg/24 saattir. İnfüzyon oranı daha sonra 12 veya 24 saate uygun olarak ayarlanmalıdır

Gastrointestinal kanamanın tedavisinde:

SOMATOSTATİN EUMEDICA infüzyonuna endoskopiden önce, kanamanın ilk bulguları görüldükten sonra mümkün olduğunca kısa sürede başlanmalı ve en az 48 saat olmak üzere 5 gün boyunca devam edilmelidir. Sürekli infüzyona ilave olarak, 3.5 µg/kg vücut ağırlığı dozunda (75 kg'lık bir hasta için bir flakon SOMATOSTATİN EUMEDICA 250 µg i.v. İnfüzyon için Liyofilize Toz içeren Flakon) bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon başladıktan hemen sonra uygulanmalı ve ek bir bolus endoskopiden bir dakika kadar önce verilmelidir. Bolus enjeksiyon yavaş olarak verilmelidir (en az 1 dakika). Endoskopiden sonra hastada kanamanın klinik bulguları gözleendiğinde aynı bolus dozlar uygulanmalıdır.

Endokrin tümörlerin aşırı sekresyonlarının veya fistüllerin tedavisinde:

Bu durumda bolus enjeksiyon gerekli değildir. Fistüllerin uzun ya da kısa süreler içinde iyileşmesi mümkün olsa da, hastaların çoğunda, bu sürenin 7-14 gün olması beklenir. İyileşmeden sonra olası bir "ribound" etkiyi önlemek için, sonraki 48 saat boyunca dozun sadece yarısı uygulanmalıdır.

Uygulama şekli :

Liyofilize toz 1 ml % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ile sulandırılarak çözüldükten hemen sonra intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerens ≤ 30 ml/dak) bulunan hastalarda uygulanacak doz sürekli infüzyon için $1.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ vücut ağırlığı/saate ve bolus doz için $1.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ vücut ağırlığına düşürülmelidir.

Sadece olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Hasta tedavinin kesilmesinden sonra dikkatli takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

SOMATOSTATİN EUMEDICA'nın çocuklarda ya da ergenlerde etkililik ve güvenliliğini kanıtlayan yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon

Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan yaşlı hastalarda ilaç dozunun ayarlanması önerilmektedir (Bkz. Böbrek/Karaciğer yetmezliği).

4.3. Kontrendikasyonlar

Somatostatin ve somatostatin analoglarına karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SOMATOSTATİN EUMEDICA hastanede kullanım içindir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi < 30 ml/ dak) önerilen dozun yarısı verilmelidir.

Eğer hasta somatostatin almışsa hassasiyet riski bulunmaktadır.

Arteryel yırtılma kanamalar endoskopik kontrol altında cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

SOMATOSTATİN EUMEDICA uygulanan hastalar sıkı bir tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Bolus dozlar, en az 1 dakika boyunca, yavaş verilmelidir. İnfüzyon sürekli olarak uygulanmalıdır.

İnfüzyon başlangıcında hipoglisemi gözlenebilir, bunu takip eden 2-3 saat sonrasında muhtemelen birbirine zıt olarak görev yapan düzenleyici hormonlar olan insülin ve glukagon dengesinde oluşan değişimlere bağlı olarak kan şekeri düzeyinde bir artış görülebilir. Bu nedenle, kan şekeri düzeyi her 4-6 saatte bir ölçülmelidir. Hastaya, eş zamanlı olarak şekerin herhangi bir formu verildiğinde önlem alınması önerilir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İnsülin uygulanması gerekebilir.

Ayrıca diğer gastrointestinal hormonlar da somatostatin ile inhibe olur.

Diyabetli hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Somatostatin, geçici sistemik hipertansiyon, geçici kalp debisinde ani azalma, pulmoner arter basıncında artış, santral ven basıncında artış, sistemik hipotansiyon, bradikardi, atrioventriküler blok gibi farmakodinamik kardiovasküler etkileri indükleyebilir. Bu nedenle, hastanın yaşamsal bulguları, Somatostatin uygulamasının başlangıç fazı boyunca, özellikle bolus enjeksiyon sonrası, dikkatle takip edilmelidir. Kardiovasküler bozukluk veya kardiyak aritmi hikayesi olan ve bu etkileri kompanse edemeyebilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Somatostatin ile tedavi sırasında glomerular filtrasyon hızı, idrar akımı ve kan sodyum düzeyi azalabileceğinden, böbrek fonksiyonlarının ve plazma elektrolit düzeylerinin düzenli izlenmesi önerilir.

SOMATOSTATİN EUMEDICA belirli besinlerin barsaktan emiliminin inhibisyonuna neden olmaktadır. Ayrıca diğer gastrointestinal hormon sekresyonlarını inhibe eder. İnfüzyonun aniden kesilmesi özellikle fistül nedeniyle tedavi gören hastalarda “ribound” etkiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle fistül iyileştikten sonraki 48 saat için, olası bir “ribound” etkiyi önlemek açısından, sadece dozun yarısı uygulanmalıdır.

Tedavi kesilmesinden sonra hastanın izlenmesinde, Somatostatinin, yaşamsal bulgular, glisemi ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Somatostatinin çeşitli düzenleyici sistemler üzerinde, geniş bir aralıkta gözlenen farmakodinamik etkileri dikkate alındığında, çeşitli farmakodinamik etkileşim potansiyeli olduğu açıktır.

Kan glukoz regülasyonunu, plazma renin seviyesini ve arteriyel kan basıncını etkileyen

ilaçlarla, klinikte anlamlı, olası farmakodinamik etkileşimler gözlemlenmiştir, bu da Somatostatinin, bu ilaçların etkilerini, bu parametreler üzerinden değiştirebileceğini gösterir. Herhangi bir çeşit şekerin (glukoz, fruktoz solüsyonları ya da tüm parenteral beslenmeler dahil olmak üzere) eş zamanlı uygulanması, glisemik rahatsızlığa yol açabilir ve bu durum, kan şekerinin yakından izlenmesini gerektirir. İnsulin uygulaması gerekli olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi “B” dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SOMATOSTATİN EUMEDICA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımında yetersizdir.

Gebelik dönemi:

Somatostatinin gebelik döneminde kullanımına ait güvenlik verileri yetersizdir. Bu nedenle gebelik veya prenatal dönemde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Somatostatinin insan ya da hayvan sütüyle atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Bu nedenle SOMATOSTATİN EUMEDICA emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité :

Somatostatin ile tedavinin fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastane kullanımı olan bir ürün olduğu için uygulanabilir değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin açıklamasında aşağıdaki sıklık oranları esas alınmıştır:

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi, hipoglisemi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Atriyoventriküler blok, bradikardi, aritmi, ventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması,

Seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, mide bulantısı, kusma

Hızlı enjeksiyondan sonra sıcak basması, bulantı, karın ağrısı ve diyareden yavaş enjeksiyon yoluyla kaçınılabılır.

Sürekli infüzyonun aniden kesilmesi, özellikle fistul nedeniyle tedavi gören hastalarda “ribound” etkiyle sonuçlanabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Somatostatin doz aşımı vakalarında, önerilen dozlarda gözlemlenen istemeyen etkilerin dışında güvenlikle ilgili başka bir risk bildirilmemiştir.

Tedavi

Somatostatinin doz aşımı vakalarında, kan şekeri düzeyi, kardiyovasküler parametreler, böbrek fonksiyonu ve plazma elektrolit düzeylerinin yakın takibi önerilir.

Terapötik dozda verilen somatostatin intravenöz infüzyonunun kesilmesinden sonra, kanda somatostatinin yarılanma ömrü yaklaşık 2 dakikadır.

Doz aşımının tedavisi semptomatiktir, spesifik antidotu bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Hipotalamik hormon - büyüme önleyici hormon

ATC Kodu: H01C B01

Doğal yolla oluşan somatostatin ilk olarak hayvanların hipotalamusundan izole edilen ve daha sonra tüm sindirim sistemi boyunca hem epitel hücrelerinde hem de sinir ağlarında bulunan 14 aminoasitten oluşmuş bir oligopeptiddir.

SOMATOSTATİN EUMEDICA doğal hormona benzer sentetik bir polipeptiddir.

Somatostatin-14 beş tip somatostatinreseptörünün hepsine bağlanır.

Somatostatinin hem endokrin ve ekzokrin salgıların kontrolünde hem de gastrointestinal hareketliliğin düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır. Farmakolojik dozlarda uygulandığında, Somatostatin gastrointestinal sekresyon ile birlikte gastrointestinal fonksiyonu ve hareketliliği de inhibe eder ve splanknik kan akışını azaltır.

Somatostatinin 250 µg'lık bolus enjeksiyonu, sirozlu hastalarda özofagus varis basıncında, sürekli infüzyonun neden olduğu söylenen düşüşten daha hızlı bir düşüşü indükler. Bu hastalarda Somatostatinin sürekli infüzyonu, özofagus varis basıncını düşürmede sürekli bir etki gösterir.

Somatostatin hemostaz regulasyonunu etkileyebilir. Somatostatinle tedavi edilen insuline bağımlı şeker hastalarında, dolaşımda platelet agregatları tespit edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Genel Özellikler

Somatostatin, suda serbestçe çözünebilen bir bileşiktir. Kısa yarılanma ömürlü ve peptid yapısında olması nedeniyle somatostatin, sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı metabolik klerensi etkilemiyor gibi gözükse de, son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda klerens oranında, doza bağlı bir azalma gözlemlenmiştir. somatostatinin, hızlı, eşit güçteki bir yan ürün olan [des-Ala¹]- somatostatine dönüştüğü bilinmektedir.

Emilim:

Somatostatin peptid yapıda olduğundan, sadece terapötik olarak, intravenöz yolla verilir, bundan dolayı emilim ve biyoyararlanımı % 100 olarak dikkate alınır. Sürekli infüzyonu takiben 15 dakika içinde plato düzeyine ulaşılır. Ortalama plato seviyeleri infüzyon hızına bağlıdır, ve önerilen dozda uygulandığında (250 µg/saat) 300-3000 pg/ml arasında değişir. Deri altı bolus enjeksiyonu takiben, ilacın uygulanmasından 5 dakika sonra C_{MAX}'a ulaşılır ve aynı dozun intravenöz olarak verilmesine kıyasla, daha düşük plazma somatostatin düzeyleri elde edilir.

Dağılım :

İlacın plazmadan kaslar, deri ve barsak gibi yüksek kitlesel dokulara geçişi hızlıdır. Yıkıma uğramamış somatostatin ekstrasvaskular depo bölgelerinden (muhtemel göreceli olarak proteolitik enzim içermeyen) plazmaya yavaşça salınır. Somatostatin plazma proteinlerine bağlanarak proteolitik yıkımdan kısmen korunur, bu durum somatostatin in radyoimmünolojik olarak tanınmasını engeller.

Biyotransformasyon :

Somatostatinin bir çok biyolojik tayin sistemlerinde (insulin, glukagon ve büyüme hormonu salınımının inhibisyonu) ana bileşik ile eşit güçlü, benzer bir yan ürüne, [des-Ala¹]-somatostatine hızla dönüştüğü bilinmektedir. Uygulamadan iki dakika sonra % 40 oranında [des-Ala¹]- somatostatine dönüşüm meydana gelir.

Karaciğer, somatostatinin klerensinde major bir organ olmadığı halde böbrek metabolik klerense dahil olabilir.

Eliminasyon :

Eksojen olarak uygulanmış somatostatin, sağlıklı deneklerde, yaklaşık 2 dakikalık (1.1-3.0 dakika) bir yarılanma ömrü ile, başlangıç değerine (10-35 pg/ml) ulaşana kadar, plazmadan hızla temizlenir. Bu koşullarda metabolik klerens hızı yaklaşık 2000 ml/dak.dır.

Klerens hızı, ne kompanse sirozlu hastalarda, ne de Tip-II diyabetlilerde değişmiştir. Son dönem kronik böbrek yetmezliğinde, klerens hızında doza bağlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Vücuttan atılım ile ilgili veri bulunmamaktadır. Doğal yapıda bir peptid olduğundan, normal protein yıkımını takiben atıldığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 10 ml/ dak) metabolik klerens azalmıştır ve kararlı durum plazma konsantrasyonu iki katına çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği

Kronik karaciğer hastalığının somatostatinin metabolik klerensini önemli şekilde etkilediği görülmemektedir.

Diabetes mellitus hastalığı

Farmakokinetik, sağlıklı gönüllüler ve obez olmayan ve insuline bağımlı olmayan diyabet hastalarında benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Farelerde intravenöz uygulama ile elde edilen ölümcül olmayan maksimum doz, erkek ve dişilerde 24 mg/kg'dır. Bu doz insanlarda 3.5 µg/kg'a karşılık gelen 0.25 mg SOMATOSTATİN EUMEDICA bolus enjeksiyon dozu ile karşılaştırıldığında farelerdeki ölümcül olmayan maksimum dozdan yaklaşık 10.000 kat daha azdır.

Dişi ve erkek sıçanlarda intravenöz uygulama ile elde edilen ölümcül olmayan maksimum doz 10 mg/kg'dır.

Hayatta kalan hayvanların (fare ve sıçanlar) iyileşmesi, uygulamadan 24 saat sonra tamamlanmıştır ve hiç gecikmiş ölüm gözlemlenmemiştir.

Subakut toksisite:

Sıçanlarda, SOMATOSTATİN EUMEDICA, 4 hafta boyunca sürekli intravenöz olarak uygulandığında, minimum toksisite gözlemlenmiştir. Erkek sıçanlarda, test edilen en yüksek doz olan 1.8 mg/kg/gün'de, gözlemlenen tek etki olan kısmen daha düşük kilo artışı sadece % 11'e ulaşılır. Dişi sıçanlarda 1.8 mg/kg/gün 'e kadar ve, dişi ve erkek sinomolgus maymunlarında 1.2 mg/kg/gün dozuna kadar bir etki görülmemiştir. Advers etki gözlenmeyen düzeylerde plazma konsantrasyonları, insan terapötik plazma düzeylerinden 86-865 kat daha yüksektir.

Genotoksisite testleri

Bu testlerde, bileşik için, mutajenik yada klastojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Reproduktif çalışmalar

Bu çalışmalar, SOMATOSTATİN EUMEDICA'nın, hamile veya emziren kadınlara verilmesi amaçlanmadığından, yapılmamıştır. Somatostatin, gelişmekte olan sıçanlarda advers davranışsal etkiler gösterir. Sıçanlarda ve maymunlarda, 4 haftalık sürekli infüzyon sonrası, erkek ve dişi üreme organlarında advers etkiler görülmemiştir. Somatostatinin pitüiter gonadotropik hücreler ve overlere etkileri, literatürde 5 günlük bir çalışmada bildirilmiştir. 400 µg/kg/gün'lük subkutan dozun 5 gün uygulanmasından sonra LH- üreten hücrelerin inhibisyonu, follikulogenezin inhibisyonu ve atretik foliküllerin artışı gözlenmiştir.

Karsinojenite

SOMATOSTATİN EUMEDICA'nın uzun dönemlerde uygulanması amaçlanmadığından, karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

SOMATOSTATİN EUMEDICA, Bölüm 6.4 ve 6.6'da bildirilen tıbbi ürünler hariç, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2-8°C arasında saklanmalıdır.

Parenteral kullanım için, somatostatinin (250 µg) 1 ml % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisinde sulandırılarak hazırlanmış çözeltisi: Kontrol edilmeyen sıcaklıkta, 24 saat için, kimyasal ve fiziksel (kullanımdaki) stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılan somatostatin çözeltileri hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar, kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırılma/seyreltilme işlemi, kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça 2°C - 8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, liyofilize toz içeren flakon ile çözücü ampul bulunur.

Liyofilize toz, renksiz cam (Type I, Ph. Eur.) cam flakonlardadır. Parenteral kullanımlık (Ph. Eur.) dondurularak kurutulmuş ürün için her flakon bromobütil kauçuk tıpa ve kapak ile kapatılmıştır.

Çözücü (1 ml % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi) renksiz cam (Type I, Ph. Eur.) ampullerdedir.

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

Kullanımdan önce 250 µg infüzyonluk çözelti tozunu içeren flakona, ampuldeki 1 ml % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi eklenir, sulandırılır ve karıştırılır. Sulandırıldıktan sonra çözelti berrak ve renksiz olmalıdır.

SOMATOSTATİN EUMEDICA, sadece Bölüm 6.4'de belirtilen ürün ile karıştırılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarını Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – SAMSUN

Tel : (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

26.08.2009-128 / 93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.08.2009

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ :