

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOMATEX 3 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

3 mg somatostatine eşdeğer miktarda 3,19 mg-3,85 mg somatostatin asetat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Liyofilize toz içeren flakon

Mannitol.....15 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Çözücü içeren ampul

Sodyum klorür.....9.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücüsü
Beyaz liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SOMATEX aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Sirozlu vakalardaki gastro-özofageal varis kanamalarında,
- Pankreas ameliyatlarından sonra, pankreatik komplikasyonların profilaksisinde endikedir.
- Post-operatif fistül ve duodenum fistüllerinin sekresyonunu azaltmak için destekleyici tedavi ajanı olarak kullanılması önerilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tek ve günlük dozlar ile pozoloji

Tedavi periyodu boyunca, sürekli bir infüzyon olarak 3,5 mikrogram somatostatin/kg vücut ağırlığı/saat devam edilir. Somatostatinin kısa yarılanma ömründen dolayı, infüzyon, 1 dakikadan daha uzun süre ile kesintiye uğramamalıdır.

Yükleme dozunun enjeksiyonu

Başlangıçta, 2 ml izotonik, steril sodyum klorür çözeltisi içerisinde çözülmüş haldeki 3,5 mikrogram/kg vücut ağırlığı yavaş bir şekilde (1 dakika boyunca) intravenöz olarak uygulanır.

İdame dozunun infüzyonu

İdame tedavisi için, somatostatin, sürekli bir intravenöz infüzyon olarak (genellikle, bir enjektör pompası yoluyla), genel dozaj önerisine uygun olarak uygulanır (3,5 mikrogram/kg vücut ağırlığı/saat).

Vücut ağırlığı	50 kg	60 kg	75 kg	80 kg
Dozaj	170 mcg/saat	200 mcg/saat	250 mcg/saat	270 mcg/saat

Klinik uygulamada, uluslararası olarak, büyük ölçüde üniform 250 mikrogram/saat'lik bir doz yerleşmiştir. Bu nedenle, genellikle, sırasıyla, 3 mg/12 saat ve 2 x 3 mg/24 saat dozları uygulanmaktadır.

Uygulama süresi:

Uygulama süresi, verilen endikasyona dayalıdır:

Pankreasın ve jujenum'un postoperatif ciddi sızıntılı fistüllerinin sekresyonunun inhibe edilmesi için adjuvan tedavi:

5-14 gün

Somatostatin ile tedavi, bir geri tepme (ribound) etkisini önlemek amacıyla, fistüllerin sekresyonunun kesilmesinden sonraki 1-3 gün içerisinde, iyileşme meydana gelinceye kadar uygulanmalıdır. Burada, dozun yavaş yavaş azaltılması önerilmektedir. Mevcut ilaç ve konzervatif tedaviye (parenteral beslenme, gastrik sıvının drenajı, fistüllerin sekresyonunun emilimi) devam edilir. Bireysel olgularda, tedaviler, 25 güne kadar sürdürülmüştür.

Pankreas cerrahisinin ardından postoperatif pankreas komplikasyonlarının profilaksisi:

5-6 gün

Somatostatin, cerrahinin başlangıcında uygulanır ve genellikle, 5 postoperatif gün boyunca sürdürülür. Mevcut tedavi ve konzervatif tedavi (açlık diyeti, hacim ve elektrolit replasmanı, analjezikler, antibiyotikler), somatostatin tedavisi ile tamamlanır. Cerrahi olarak indüklenmiş bir pankreatit öncesinde somatostatin tarafından elde edilen koruma, postoperatif klinik süreç sırasında, serum ve idrar amilazının ölçülmesi suretiyle ve konvansiyonel laboratuvar testleri ile değerlendirilir.

Şiddetli akut gastroduodenal ülser kanaması ve akut erozif veya hemorajik gastritte şiddetli akut kanama:

2-3 gün

Deneyimler, kanamanın, 6-8 saat sonra durduğunu göstermektedir. Kanamanın 14 saatten daha uzun süre devam etmesi halinde, karar klinik olarak, gerekli olması halinde, ikinci bir endoskopinin ardından alınmalıdır. Kanama durduktan sonra, nüksetmeyi önlemek amacıyla, somatostatin tedavisi, 1-2 gün daha sürdürülmelidir. 12 saatin ardından infüzyonlar değiştirildiğinde, günlük somatostatin dozu (2 x 3 mg), hormon tedarikinde geniş çaplı bir kesinti nedeniyle beklenen süre içerisinde, kanamanın başlangıçta kesilmesinin riske atılmasını önlemek amacıyla, bir enjektör pompası ile 24 saatin üzerinde sürekli bir şekilde infüze edilmelidir.

Hassaslaşma riski ekarte edilemeyeceğinden, tekrar tedavilerden kaçınılmalıdır. Bu yaş grubundaki verilerin yetersizliğinden dolayı, 16 yaşından küçüklerde, SOMATEX kesinlikle endike olması durumunda kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Sulandırma çözeltinin hazırlanması:

Flakon içeriği, sağlanan 2 ml izotonik, steril, pirojen içermeyen sodyum klorür çözeltisinin enjekte edilmesi suretiyle çözülür. Yükleme dozunun istenen dozajına bağlı olarak (yükleme dozunun enjeksiyonu, idame dozunun bir enjektör pompası veya bir serum ile infüzyonu), karıştırılmış, sulandırarak hazırlanmış çözelti, izotonik, steril, pirojen içermeyen bir sodyum klorür çözeltisi içerisinde, uygulanmak istenen konsantrasyona göre daha da seyreltilir.

Sulandırarak hazırlanmış çözelti, steril koşullar altında hazırlanmalıdır.

İzotonik bir sodyum klorür çözeltisi içerisinde çözündürmenin ardından kullanımdaki stabilite, 48 saat süreyle test edilmiş ve yazılı olarak belgelenmiştir. Ancak, mikrobiyolojik güvenilirlik nedeniyle, yalnızca yeni hazırlanmış çözeltiler kullanılmalıdır.

– *Yükleme dozunun enjeksiyonu*

İntravenöz olarak 1 dakika boyunca yavaşça enjekte edilir.

– *İdame dozunun infüzyonu*

Örnek olarak 70-75 kg'lık bir vücut ağırlığı için kullanım:

a) Bir enjektör pompası ile (intravenöz) infüzyon:

12 saatlik bir infüzyon süresi için, genel talimatlar aşağıdaki gibidir: 36 ml izotonik, steril, pirojen içermeyen sodyum klorür çözeltisi içerisinde çözülmüş haldeki 1 flakon SOMATEX içeriği, 50 ml'lik bir enjektör pompası içerisine çekilir. Enjektör pompası, 3 ml/saat (250 mikrogram somatostatin/saat) akış hızına ayarlanır. 12 saatin ardından infüzyonların değiştirilmesi hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

24 saatlik bir infüzyon süresi için, genel talimatlar şu şekildedir: 36 ml izotonik, steril, pirojen içermeyen sodyum klorür çözeltisi içerisinde çözülmüş haldeki 2 flakon SOMATEX içeriği, 50 ml'lik bir enjektör pompası içerisine çekilir. Enjektör pompası, 1,5 ml/saat (250 mikrogram somatostatin/saat) akış hızına ayarlanır. 12 saatin ardından infüzyonların değiştirilmesi hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

b) (İntravenöz) serum:

Bir enjektör pompası mevcut değilse, SOMATEX, 480 ml izotonik, steril, pirojen içermeyen bir sodyum klorür çözeltisi serumu içerisinde çözülür. Serum, 40 ml/saat=250 mikrogram somatostatin/saat'lik bir geçişin uygulanmasını sağlayacak şekilde ayarlanır. Sürekli infüzyonun sürekliliği yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerens \leq 30 ml/dak) bulunan hastalarda uygulanacak doz sürekli infüzyon için 1,75 mikrogram/kg vücut ağırlığı/saate ve bolus doz için 1,75 mikrogram/kg vücut ağırlığına düşürülmelidir.

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Hasta tedavinin kesilmesinden sonra dikkatli takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda somatostatin kullanımıyla ilgili deneyim yoktur (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Bu nedenle, somatostatinin bu hasta popülasyonunda uygulanması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan yaşlı hastalarda ilaç dozunun ayarlanması önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye (somatostatin) bilinen aşırı hassasiyet
- Hamilelik ve emzirme dönemi
- Peri- ve postnatal dönem

Nabız basıncı fişkırtır tarzda arteriyel kanama, cerrahi olarak (endoskopik olarak) tedavi edilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hassaslaşma riski ekarte edilemeyeceğinden, tekrar tedavilerden kaçınılmalıdır.

Somatostatinin kısa yarılanma ömründen dolayı, terapötik başarının gecikebilmesi nedeniyle infüzyonu asla 1 dakikadan daha uzun ara verilmemelidir ve bu nedenle, olası bir geri tepme (ribound) etkisinden dolayı uygun tedavi süresi uzatılabilir. İnfüzyonlar bu nedenle, sabit plazma düzeyini korumak amacıyla hızlı bir şekilde değiştirilmelidir. Nabız basıncı fişkırtır tarzda arteriyel kanama (Forrest 1a tipi) durumunda, acil cerrahi müdahale gereklidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Somatostatin, barbitüratların uyutucu etki süresini uzatır, pentilentertazolün etkilerini artırır ve bu nedenle, ajanların etkisinin geçmesinden sonra uygulanmalıdır.

Somatostatinin ve bir β -reseptör blokleri olan propranololun eşzamanlı uygulanması ile somatostatinden dolayı kan şekerinde artışa neden olabilir. Fentolaminin eşzamanlı

uygulanmasına bağlı olarak, somatostatin tarafından kan glukoz düzeylerinde indüklenen değişiklikler azalabilir.

SOMATEX, bir glukoz veya fruktoz çözeltisi içerisinde uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bu popülasyonda etkileşim ile ilgili veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda etkileşim ile ilgili veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ocuk doęurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doęum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ocuk doğurma potansiyeli olan kadınların SOMATEX kullanımı sırasında etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilir

Gebelik dönemi

Somatostatinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Somatostatinin gebelik döneminde kullanımına ait güvenlilik verileri sınırlı sayıdadır. Bu nedenle gebelik veya prenatal dönemde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Somatostatinin insan ya da hayvan style atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Bu nedenle SOMATEX emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneęi/Fertilite

Bu konuda yapılmış herhangi bir klinik ya da klinik dışı bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastane kullanımı olan bir ürün olduğu için uygulanabilir değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesinde aşağıdaki görülme sıklıkları temel alınmıştır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombosit agregasyonu, trombosit konsantrasyonunda azalma

Bazı hastalarda, intravenöz somatostatin infüzyonu sırasında trombosit agregasyonunda bir bozulma ve somatostatin infüzyonundan sonraki günlerde, trombosit konsantrasyonunda önemli bir azalma tarif edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi, hiperglisemi

Seyrek: Aşırı su tüketimi (su entoksikasyonu)

Glukagon sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak, somatostatinin uygulanması, başlangıçta, kan glukozunda bir düşüşe yol açabilir. Diabetes mellitusu olan insüline bağımlı hastalarda bu durum, insülin tedavisinin değişmeden sürdürülmesi halinde düşük kan glukozuna (hipoglisemi) yol açabilir. Bu nedenle, glukozun izlenmesi gereklidir. Ancak, kan glukozundaki azalma yalnızca geçicidir ve insülin sekresyonundaki eşzamanlı bir inhibisyonun dolayısıyla, 2-3 saatin ardından kan şekerinde bir artışa (hiperglisemi) geçecektir. Somatostatin infüzyonunun sonlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra, insülin sekresyonu ile ilgili bir geri tepme (ribound) etkisini müteakiben hipoglisemi tarif edilmiştir. Bu nedenlerle, somatostatin tedavisi sırasında ve hemen sonrasında, rutin kan glukoz testlerinin (3-4 saatlik aralıklar ile) gerçekleştirilmesi ve gerekli olması halinde, karşıönlemlerin alınması gereklidir. İnsülin bağımlı şekerin (örn., glukoz) bir arada uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Gerekli olması halinde, düşük insülin dozları uygulanabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kalp bloğu (atrioventriküler blok), aritmi, çarpıntı (ventriküler ekstrasistol), bradikardi, prematüre ventriküler kontraksiyon

Bireysel olgularda, prematüre ventriküler kontraksiyonlar meydana gelmiştir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum arresti

Bireysel olgularda, tedavi sırasında tedavi edilebilir bir solunum arresti meydana gelmiştir.

Somatostatin uygulaması ile nedensel bir bağlantı açık bir şekilde belirlenmemiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı (abdominal ağrı ve mide krampları), diyare

250 mikrogram somatostatin başlangıç dozunun hızlı bir şekilde intravenöz enjeksiyonunun ardından, bulantı ve kısa süreli kan basıncı artışları gözlemlendi. Bunlar, yavaş enjeksiyon yöntemleri (yaklaşık 1 dakika boyunca) yoluyla önlenir. Bireysel olgularda, abdominal ağrı (mide krampları), bulantı, kusma, ve diyare tarif edilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar tutamama

Seyrek: Böbrek plazma akışında azalma, idrar hacminde azalma

Çok seyrek: Hiponatremi (su tutma)

Bireysel olgularda, somatostatin infüzyonu altında, bir hipo-ozmolar komaya yol açan su entoksikasyonu ve eşlik eden su tutulması ile hiponatremi tarif edilmiştir. Somatostatin infüzyonları, renal plazma akışında, glomerüler filtrasyon hacminde ve idrar hacminde hızlı ve anlamlı bir azalmaya neden olduğu kadar, idrarın ozmolalitesinde de bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, idrara çıkma ve elektrolit dengesi düzenli olarak kontrol edilmelidir. Somatostatin, barbitüratların uyutucu etki süresini uzatır, pentilentertazolün etkilerini artırır ve bu nedenle, ajanların etkisinin geçmesinden sonra uygulanmalıdır. Somatostatinin ve bir β -reseptör blokörü olan propranololun eşzamanlı uygulanması ile somatostatinden dolayı kan

şekerinde artışa neden olabilir. Fentolaminin eşzamanlı uygulamasına bağlı olarak, somatostatin tarafından kan glukoz düzeylerinde indüklenen değişiklikler azalabilir. SOMATEX, bir glukoz veya fruktoz çözeltisi içerisinde uygulanmamalıdır.

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

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

İntoksikasyon semptomlarının meydana geldiği olgular henüz bilinmemektedir. 1,1-3,0 dakikalık kısa biyolojik yarılanma ömründen dolayı, kesilmesinin ardından etkinin hızlı bir şekilde geçmesi beklenebilir.

Klinik semptomların olduğu doz aşımı durumunda (bkz., bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler), semptomatik tedavi düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipotalamik hormon

ATC kodu: H01CB01

Somatostatin, yapısı ve etkisi açısından doğal somatostatin ile özdeş olan bir sentetik tetradekapeptittir.

Somatostatinin terapötik dozajı, ağırlıklı olarak sindirim kanalının ekzo- ve endokrin sekretuar fonksiyonları üzerindeki inhibe edici etkisine olduğu kadar, splanknik alana kan akışındaki bir azalmaya da dayanmaktadır.

Bilhassa, somatostatinin farmakolojik etkililiğinde aşağıdaki mekanizmalar yer almaktadır:

a) Üst gastrointestinal kanama için

– Pentagastrin tarafından stimüle edilen bazal ve gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu

- Gastrik sekresyonun inhibisyonu
- Pepsin sekresyonunun inhibisyonu
- Bazal ve stimüle edilmiş gastrik sekresyonun inhibisyonu
- 250 mikrogram/saat somatostatin dozunda, splanknik kan akışında yaklaşık %28 azalma

b) Pankreas cerrahisinin ardından postoperatif pankreas komplikasyonlarının profilaksisi için ve pankreas ve jujenum'un postoperatif fistüllerinin sekresyonunun inhibe edilmesi için

- Ekzokrin pankreas sekresyonunun inhibisyonu

Somatostatin tarafından kan glukoz düzeyleri üzerindeki etkiye (bakınız, bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler), endokrin pankreas sekresyonunun (glukagon, insülin) inhibisyonu neden olur. Glukagon üreten A hücrelerinin somatostatine karşı hassasiyeti, başlangıçta insülin üreten B hücrelerinininkinden anlamlı ölçüde daha yüksektir ki bu durum kan glukozunda başlangıçta bir düşüşe neden olabilir. Daha sonra insülin sekresyonunun kuvvetli bir şekilde inhibisyonunun başlaması, sonrasında kan glukozunda bir artış ile sonuçlanabilir.

Karaciğer sirozu olan hastalarda, somatostatin tedavisi sırasında indosiyanın yeşilinin hepatik klerensinde bir azalma, dolayısı ile karaciğerin metabolik aktivitesinde bir azalma gözlemlenmiştir. Somatostatinin hepatik kan akışı üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir.

Somatostatin tarafından antidiüretik hormon sekresyonunun stimülasyonu, idrar hacminde bir azalmaya, ve idrar ozmolalitesinde bir artışa yol açabilir (bkz., bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Somatostatinin intravenöz olarak infüze edilmesinin ardından, radyoimmünoassay ile aşağıdaki plazma yarılanma ömürleri hesaplanmıştır:

Sağlıklı yetişkinler 1,1-3,0 dakika

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar 1,2-4,8 dakika

Böbrek yetmezliği olan hastalar 2,6-4,9 dakika

Somatostatinin son derece kısa plazma yarılanma ömründen dolayı, sürekli bir infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Somatostatinin nerede ve nasıl elimine edildiği bilinmemektedir. Eliminasyon, neredeyse tamamen, plazmadaki, karaciğerdeki, ve böbreklerdeki endo- ve aminopeptidazlar tarafından gerçekleştirilir.

Emilim:

Somatostatin peptit 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 saatte 0,250 mg olarak uygulandığında 300-3000 pg/ml arasında değişir. Deri altı bolus enjeksiyonu takiben, ilacın uygulanmasından 5 dakika sonra C_{maks} 'a ulaşılır ve aynı dozun intravenöz olarak verilmesine kıyasla, daha düşük plazma somatostatin düzeyleri elde edilir.

Dağılım:

İlacın plazmadan kaslar, deri ve bağırsak gibi dokulara geçişi hızlıdır. Yıkıma uğramamış somatostatin ekstrasvasküler depo bölgelerinden plazmaya yavaşça salınır. Somatostatin plazma proteinlerine bağlanarak proteolitik yıkımdan kısmen korunur, bu durum somatostatinin radyoimmünolojik olarak tanınmasını engeller.

Biyotransformasyon:

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

Karaciğer, somatostatinin klerensinde önemli bir rol oynamamasına rağmen, böbrek metabolik klerense dahil olabilir.

Eliminasyon:

Eksojen olarak uygulanmış somatostatin, sağlıklı deneklerde, yaklaşık 2 dakikalık (1,1-3,0 dakika arası) bir yarılanma ömrü ile başlangıç değerine (10-35 pg/ml) ulaşana kadar, plazmadan hızla temizlenir. Bu koşullarda metabolik klerens hızı yaklaşık 2000 ml/dakikadır. 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 peptit olduğundan, normal protein yıkımını takiben atıldığı düşünülmektedir.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda farmakokinetiği:

Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan yaşlı hastalarda ilaç dozunun ayarlanması gerekmektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda farmakokinetiği:

Karaciğerde çok düşük miktarlarda metabolize olduğundan, karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Böbrek fonksiyon bozukluğunda farmakokinetiği:

Somatostatinin vücuttan atılım ile ilgili veri bulunmamaktadır. Doğal yapıda bir peptit olduğundan, normal protein yıkımını takiben atıldığı düşünülmektedir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut toksisite

LD50 (mg/kg vücut ağırlığı)

Fareler 33 mg/kg vücut ağırlığı

Sıçanlar 21 mg/kg vücut ağırlığı

Kronik toksisite

İntravenöz olarak 11 mikrogram, 33 mikrogram ve 100 mikrogram somatostatin/kg/vücut ağırlığı alan sıçanlardaki 5-günlük çalışmalarda, vücut ağırlığı üzerinde bir etki bulunmamıştır.

Sıçanlardaki ve tavşanlardaki subakut çalışmalar, anlamlı ve doz ile korele olan bulgular göstermemiştir. Köpeklerde, en yüksek doz grubundaki (28 gün boyunca 100 mikrogram/kg/saat i.v.) 4 hayvanda, fonksiyonel veya histomorfolojik değişiklikler olmaksızın gri lekeleri olan pankreas bulunmuştur.

Farklı hayvan türlerine ait (rodentler ve rodent olmayanlar) subkronik toksisiteye ilişkin çalışmalar, bileşiğe özgü toksik etkilere ilişkin kanıtlar ortaya koymamıştır.

Mutajenik ve tümörijenik potansiyel

Somatostatin, mutajenik etkileri açısından test edilmemiştir. Endojen bir madde olarak, terapötik konsantrasyonlarda somatostatinden, bu açıdan şüphe edilmemektedir. Hayvanlarda tümörijenik potansiyeline ilişkin uzun süreli çalışmalar yoktur.

Üreme toksisitesi

Somatostatin plasentayı geçer.

Somatostatin, üreme toksisitesi açısından yeterli şekilde araştırılmamıştır. Sıçanlardaki üreme toksisitesi tipik idi. Öte yandan, gösterilebilen hasar spesifik olmamakla birlikte, farelerde yapılan spesifik embriyo toksisite testlerinde kesin bir etki ekarte edilememiştir.

İnsanlarda gebelik ve laktasyon sırasında somatostatin kullanımına ilişkin deneyim yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon;

Mannitol

Sodyum hidroksit ve/veya glasiyel asetik asit

Enjeksiyonluk su

Çözücü içeren ampul;

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

İndirgeyici şekerler ve amino asitler arasında Maillard reaksiyonu olasılığı bulunduğundan, somatostatin, glukoz veya fruktoz çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Sulandırarak hazırlanmış somatostatin çözeltisi, 25°C altındaki oda sıcaklığında 48 saat içerisinde kullanılmalıdır. Tozun veya sulandırarak hazırlanmış çözeltinin kullanılmamış artıkları atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: Beyaz liyofilize kek içeren tip I renksiz cam flakon,

Ampul: 1 ml çözücü içeren 1 mL'lik tip I renksiz cam 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/208

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ