

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDOSTATİN LAR 30 mg enjeksiyonluk süspansiyon için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oktreotid* (serbest peptid olarak) 30 mg

(*33,6 mg oktreotid asetat'a eşdeğerdir.)

Yardımcı maddeler:

Sodyum karboksi metil selüloz 14 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon için toz ve çözücü

Enjeksiyonluk kuru etkin madde içeren renksiz cam flakon ve çözücü içeren şırınga.

Flakonlar, beyaz ila sarımsı bir renk tonu içeren beyaz toz halinde etkin madde içerir. Enjeksiyonluk süspansiyon için verilen çözücü berrak ve renksiz ila hafif sarı veya kahverengi renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Cerrahi tedavinin veya radyoterapinin uygun olmadığı ya da etkisiz kaldığı hastalarda veya radyoterapinin tam etkisini göstermesine kadar geçen ara dönemde akromegali tedavisinde (bkz. Bölüm 4.2).

Karsinoid sendromun özelliklerini taşıyan karsinoid tümörler gibi fonksiyonel gastro-entero-pankreatik endokrin tümörlere eşlik eden semptomları olan hastaların tedavisinde (bkz. Bölüm 5.1).

Orta bağırsaktan kaynaklanan veya primer kaynağı bilinmeyen ancak orta bağırsak dışı bölgelerden kaynaklanan tümörlerin ekarte edilmiş olduğu, ilerlemiş nöroendokrin tümörleri olan hastaların tedavisinde.

TSH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde:

- Cerrahi tedavi ve/veya radyoterapiden sonra salgı normalize olmadığında
- Cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalarda
- Radyoterapi uygulanan hastalarda, radyoterapi etkili olana kadar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Akromegalide:

Tedaviye 3 ay boyunca her 4 haftada bir 20 mg SANDOSTATİN LAR kullanarak başlanması önerilir. SANDOSTATİN LAR tedavisi, son uygulanan subkutan SANDOSTATİN dozundan sonraki gün başlatılabilir. Daha sonraki dozaj ayarlamaları, klinik semptomlar ve serumdaki büyüme hormonu (GH) ve insülin-benzeri büyüme faktörü 1/somatomedin C (IGF 1) düzeyleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Bu 3 aylık uygulama sırasında klinik semptomları ve biyokimyasal parametreleri (GH; IGF 1) tamamen kontrol altına alınamayan (GH konsantrasyonları hala 2,5 mikrogram/litreden yüksek olan) hastalarda doz, her 4 haftada bir 30 mg'a yükseltilebilir. Eğer 3 ay sonra hastanın biyokimyasal parametreleri (GH; IGF 1) ve/veya klinik semptomları 30 mg'lık dozda tamamen kontrol altına alınamıyorsa, doz her 4 haftada bir 40 mg'a yükseltilebilir. 40 mg üzerindeki dozlar önerilmez.

3 ay boyunca her 4 haftada bir uygulanan 20 miligramlık dozla GH konsantrasyonları daima < 1 mikrogram /litre bulunan, serum IGF 1 konsantrasyonları normale dönen ve akromegalinin reversibl nitelikteki hemen bütün belirtileri/semptomları ortadan kalkan hastalarda tedaviye, her 4 haftada bir 10 mg SANDOSTATİN LAR kullanarak devam edilebilir. Ancak özellikle bu hasta grubunda olmak üzere düşük SANDOSTATİN LAR dozlarının kullanılması sırasında serum GH ve IGF 1 konsantrasyonlarının ve klinik belirtilerin/semptomların yeterince kontrol altında olup olmadığının yakından izlenmesi önerilir.

Stabil SANDOSTATİN LAR dozu alan hastalarda her 6 ayda bir GH ve insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF 1) değerlerine bakılmalıdır.

Gastro-entero-pankreatik endokrin tümörlerde:

Fonksiyonel gastro-entero-pankreatik endokrin tümörler ile ilişkili semptomları olan hastaların tedavisi:

Tedaviye 4 haftada bir 20 mg SANDOSTATİN LAR kullanılarak başlanması önerilir. İlk SANDOSTATİN LAR enjeksiyonunu izleyen 2 hafta boyunca, önceden etkili olduğu bilinen subkutan SANDOSTATİN dozlarının kullanılmaya devam edilmesi gerekir.

3 aylık tedaviyle semptomları ve biyolojik parametreleri iyi bir şekilde kontrol altına giren hastalarda doz, her 4 haftada bir 10 mg SANDOSTATİN LAR olarak düşürülebilir.

3 aylık tedaviyle semptomları yalnızca kısmen kontrol altına alınabilen hastalarda doz, her 4 haftada bir 30 mg SANDOSTATİN LAR olmak üzere yükseltilebilir.

SANDOSTATİN LAR tedavisi sırasında gastro-entero-pankreatik tümörlere eşlik eden semptomları artabilen hastalarda, SANDOSTATİN LAR tedavisinde önce kullanılmakta olan dozda subkutan SANDOSTATİN kullanılması önerilir. Bu durum daha çok, SANDOSTATİN LAR tedavisinin ilk 2 ayında, oktreotid konsantrasyonları terapötik değerlere ulaşmaya kadar gözlenebilmektedir.

Orta bağırsaktan kaynaklanan veya primer kaynağı bilinmeyen ancak orta bağırsak dışı bölgelerden kaynaklanan tümörlerin ekarte edilmiş olduğu ilerlemiş nöroendokrin tümörleri olan hastaların tedavisi:

Önerilen SANDOSTATİN LAR dozu, 4 haftada bir uygulanan 30 mg'dır (bkz. Bölüm 5.1). Tümör progresyonu yokken tümör kontrolü için SANDOSTATİN LAR tedavisine devam edilmelidir.

TSH salgılayan adenomların tedavisi:

SANDOSTATİN LAR ile tedaviye, herhangi bir doz ayarlaması düşünülmeden 3 ay süreyle 4 haftalık aralıklarla 20 mg dozunda başlanmalıdır. Doz daha sonra TSH ve tiroid hormonu yanıtına bağlı olarak ayarlanır.

Uygulama şekli:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

SANDOSTATİN LAR, yalnızca derin intragluteal (derin intramüsküler) enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır. Arka arkaya yapılacak enjeksiyonlarda sağ ve sol kalçalar sırayla kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

SANDOSTATİN LAR, oktreotid etkin maddesinin uzun etkili depo enjeksiyonluk formudur. SANDOSTATİN LAR yalnızca derin intragluteal (İ.M.) enjeksiyon içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, subkutan SANDOSTATİN tedavisi sırasında oktreotid EAA değerini etkilememiş olduğundan bu gibi hastalarda SANDOSTATİN LAR dozunun değiştirilmesi gerekmez.

Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu her 4 haftada bir 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

SANDOSTATİN subkutan ve intravenöz olarak kullanıldığı bir çalışmada eliminasyon kapasitesinin karaciğer sirozu vakalarında azalabildiği, yağlı karaciğer hastalıklarında ise böyle bir azalmanın söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Bazı durumlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Karaciğer sirozu olan hastalarda başlangıç dozu her 4 haftada bir 10 mg olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

SANDOSTATİN LAR'ın çocuklarda kullanılması konusundaki deneyimler-sınırlıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşı 65 veya daha fazla olan vakalarda subkutan SANDOSTATİN kullanılarak yapılan bir çalışmada herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamış olduğundan bu hasta grubunda SANDOSTATİN LAR dozunun ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Oktreotide veya bileşiminde yer alan (bkz. Bölüm 6.1) herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri bazen büyüyerek görme alanı kusurları gibi ağır komplikasyonlara neden olabildiğinden, bütün hastaların dikkatle izlenmesi

şarttır. Tümörün büyüdüğünü gösteren kanıtlar ortaya çıkarsa, daha başka tedavi yaklaşımlarına başvurulması önerilir.

Akromegalik kadın hastalarda GH düzeylerindeki azalmanın terapötik yararları ve IGF-1 konsantrasyonunun normale dönmesi fertilitenin geri dönmesini sağlayabilmektedir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalara oktreotid ile tedavi sırasında gerekirse uygun doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Oktreotid ile uzun süreli tedavilerde hastalarda tiroid fonksiyonları izlenmelidir.

Oktreotid tedavisi esnasında hepatik fonksiyon izlenmelidir.

Kardiyovasküler ilişkili olaylar:

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

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 LAR alan hastalarda kolelitiyazisin bir komplikasyonu olarak kolanjit vakaları bildirilmiştir. SANDOSTATİN LAR tedavisine başlanmadan önce ve daha sonra da her 6 ayda bir safra kesesinin ultrasonla muayenesi önerilir.

Glukoz metabolizması:

Büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılanmasını inhibe etmesi nedeniyle SANDOSTATİN LAR 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.

Aynı zamanda Tip I diabetes mellitusu olan hastalarda, SANDOSTATİN LAR muhtemelen glikoz regülasyonu üzerine etki eder ve insülin gereksinimini azaltabilir. Non-diyabetik ve kısmi bozulmamış insülin rezervli Tip II diyabetiklerde SANDOSTATİN S.C. uygulanması öğün sonrası gliseminin artması ile sonuçlanır. Böylece bu hastalarda glikoz toleransının ve antidiabetik tedavinin izlenmesi önerilir.

İnsulinoması olan hastalarda, GH ve glukagon salgısını inhibe etme gücünün insüline kıyasla daha fazla olması ve insülin üzerindeki inhibitör etkisinin daha kısa sürmesi nedeniyle oktreotid, hipogliseminin süresini ve derinliğini artırabilir. Bu hastalar yakından izlenmelidir.

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 LAR ile tedavi süresince vitamin B12 seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SANDOSTATİN LAR eşzamanlı olarak uygulandığında beta blokerler, kalsiyum kanalı blokerleri veya sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eden ajanlar gibi tıbbi ürünlerin dozunda ayarlama gerekli olabilir.

SANDOSTATİN LAR eşzamanlı olarak uygulandığında insülin ve anti-diyabetik tıbbi ürünlerin dozunda ayarlamalar gerekli olabilir.

Oktreotidin barsaklardaki siklosporin emilimini azalttığı ve simetidin emilimini geciktirdiği bulunmuştur.

Oktreotid ve bromokriptinin birlikte kullanılması, bromokriptin biyoyararlanımını artırır.

Sınırlı sayıda yayınlanmış literatür somatostatin analoglarının, büyüme hormonunun baskılanması sonucu sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edildiği bilinen bileşiklerin metabolik klerensini azaltabildiğini göstermektedir. Oktreotid’in bu etkiye sahip olabileceği göz ardı edilemeyeceğinden başlıca CYP3A4 yoluyla metabolize olan diğer ilaçlardan düşük terapötik indekse sahip olanların (kinidin, terfenadin) dikkatli kullanılması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.2)

Karaciğer yetmezliği:

SANDOSTATİN subkutan ve intravenöz olarak kullanıldığı bir çalışmada eliminasyon kapasitesinin karaciğer sirozu vakalarında azalabildiği, yağlı karaciğer hastalıklarında ise böyle bir azalmanın söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Bazı durumlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşı 65 veya daha fazla olan vakalarda subkutan SANDOSTATİN kullanılarak yapılan bir çalışmada herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamış olduğundan bu hasta grubunda SANDOSTATİN LAR dozunun ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oktreotid tedavisi boyunca çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar için uygun ve etkili kontrasepsiyon kullanılması tavsiye edilmelidir.

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 oktreotide gebeliğin ilk trimestresi sırasında 100-1200 mikrogram/gün SANDOSTATİN S.C. veya 10-40 mg/ay SANDOSTATİN LAR arasında değişen dozlarda maruz kalmıştır. Gebelik vakalarının yaklaşık %4'ünde konjenital anomaliler bildirilmiş olup, sonuçları bilinmemektedir. Bu vakalar için oktreotid ile nedensel bir ilişkiden şüphe edilmemektedir.

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

Bir önlem olarak gebelik sırasında SANDOSTATİN LAR kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Oktreotidinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oktreotidinin sütle atıldığını göstermektedir. SANDOSTATİN LAR 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 yavrularında 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 LAR'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir veri mevcut değildir. Hastalara SANDOSTATİN LAR ile tedavi sırasında baş dönmesi, bitkinlik/yorgunluk veya baş ağrısı yaşamaları durumunda araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Oktreotid tedavisi boyunca rapor edilen en sık yan etkiler gastrointestinal hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, hepato-bilier hastalıklar ve metabolizma ve beslenme hastalıkları içermektedir.

Oktreotid uygulamaları ile klinik uygulamada rapor edilen çok yaygın yan etkiler diyare, karın ağrısı, bulantı, baş ağrısı, barsakta aşırı gaz, safra kesesi taşı, hiperglisemi ve kabızlık. Diğer yaygın rapor edilen yan etkiler baş dönmesi, lokal enjeksiyon bölgesi ağrısı, safra çamuru, tiroid disfonksiyonu (tiroid stimule eden hormonun (TSH), Total T4 ve serbest T4'ün azalması vs), gevşek dışkı, glukoz toleransının bozulması, kusma, asteni ve hipoglisemi.

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).

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla dizilmiştir.

Endokrin hastalıklar

Yaygın: Hipotiroidizm, tiroid bozukluğu (tiroid stimule eden hormonun (TSH), Total T4 ve serbest T4'ün azalması gibi)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperglisemi

Yaygın: Hipoglisemi, glukoz tolerans bozukluğu, anoreksia

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, flatulans

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

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Kolelitiyazis

Yaygın: Kolesistit, safra çamuru, hiperbilürubinemi.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, alopesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın: Transaminaz seviyelerinde artış

Pazarlama sonrası deneyim:

Spontan oluşmuş yan etkiler gönüllü olarak rapor edilmiştir, sıklık veya ilaç etkileşimi ile ilişkisini güvenle yayınlamak her zaman mümkün değildir.

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaksi, alerji/aşırı hassasiyet reaksiyonları

Kardiyak hastalıklar

Aritmi

Hepato-bilier hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Ürtiker

Araştırmalar

Alkalın fosfataz seviyesinde artış, gama glutamil transferaz seviyesinde artış.

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 S.C. SANDOSTATİN kullanıcılarının %15-30'unda safra kesesi taşı olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyondaki (40-60 yaş arası) insidans yaklaşık %5-20'dir. Akromegali veya gastro-entero pankreatik tümörleri olan hastalarda uzun süreli SANDOSTATİN LAR maruziyeti, SANDOSTATİN LAR tedavisinin S.C. tedaviye kıyasla safra kesesi taşı oluşma insidansını artırmadığını göstermektedir. Safra kesesi taşları oluşursa bunlar genellikle asemptomatik olmaktadır; semptomatik taşlar safra asitleriyle eritme tedavisi uygulanarak veya cerrahiyle tedavi edilmelidir.

Gastrointestinal hastalıklar

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.

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

Ağrı, kızarıklık, hemoraji, kaşıntı, şişlik veya endüryasyon dahil enjeksiyon bölgesi ile ilişkili reaksiyonlar SANDOSTATİN LAR kullanan hastalarda yaygın olarak bildirilmiştir; bununla birlikte, bu olaylar vakaların çoğunda hiçbir klinik girişim gerektirmemiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Pankreatik enzimler

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

Kardiyak hastalıklar

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.

Trombositopeni

Trombositopeni pazarlama sonrası deneyimde karaciğer sirozu olan hastalarda özellikle SANDOSTATİN (İ.V.) tedavisi esnasında ve SANDOSTATİN LAR tedavisi esnasında 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

Sınırlı sayıda SANDOSTATİN LAR'ın kazara alınan aşırı dozları rapor edilmiştir. Dozlar ayda 100 mg ila 163 mg SANDOSTATİN LAR arasında değişmektedir. Rapor edilen tek yan etki sıcak basmasıdır.

Kanser hastalarının ayda 60 mg ve 2 haftada 90 mg'a kadar kullandığı SANDOSTATİN LAR dozları bildirilmiştir. Genelde dozlar iyi tolare edildiyse de aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir: sık idrara çıkma, yorgunluk, depresyon, anksiyete, konsantrasyon eksikliği.

Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Hipotalamik hormon, somatostatin ve analogları

ATC kodu: H01CB02.

Oktreotid, doğal somatostatinin, benzer farmakolojik etkilere sahip olan, ancak etki süresi çok daha uzun, sentetik bir oktapeptit türevidir. Patolojik olarak artmış bulunan GH ve gastro-entero-pankreatik (GEP) endokrin sistemdeki serotonin ve peptit salgılanmasını 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 insanlarda oktreotidin, aynen somatostatin gibi aşağıdaki inhibitör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir:

- arginin, efor ve insüline bağlı hipoglisemi etkisiyle uyarılan büyüme hormonu salgılanmasını
- yemek sonrası insülin, glukagon, gastrin ve gastro-entero-pankreatik (GEP) sistemindeki diğer peptitlerin salgılanmasını: argininle uyarılan insülin ve glukagon salgısını
- Tirotropin serbestleştirici faktör (TRH) etkisiyle uyarılan tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını

Oktreotid somatostatinin aksine, insülininden çok büyüme hormonunu inhibe eder ve oktreotid kullanımı, hormonlarda (örneğin akromegalide büyüme hormonunda) rebound salgılanma izlemez.

Akromegali vakalarında SANDOSTATİN LAR (4 hafta arayla kullanıma uygun, galenik bir oktreotid formülasyonu), sabit ve terapötik oktreotid serum konsantrasyonları sağlayarak hastaların çok büyük bir bölümünde büyüme hormonu düzeylerini azaltır ve IGF 1 serum konsantrasyonlarını normalleştirir. SANDOSTATİN LAR, hastaların hemen hepsinde baş ağrısı, terleme, parestezi, yorgunluk, kemik ağrıları ve karpal tünel sendromu gibi klinik akromegali semptomlarını belirgin şekilde azaltır. Daha önceden tedavi edilmemiş, büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu olan akromegali hastalarında, SANDOSTATİN LAR tedavisinin hastaların önemli bölümünde (%50), tümör hacmini >%20 küçülttüğü bildirilmiştir.

Büyüme hormonu salgılayan hastalarda SANDOSTATİN LAR'ın tümör küçülmesi sağladığı bildirilmiştir (cerrahi tedaviden önce). Fakat cerrahi tedavi ertelenmemelidir.

Gastro-entero-pankreatik endokrin sistemde fonksiyonel tümör olan hastalarda SANDOSTATİN LAR tedavisi, arka plandaki patolojiyle bağlantılı semptomların sürekli kontrol altına alınmasını sağlar. Oktreotidin farklı gastro-entero-pankreatik tümörlerdeki etkileri:

Karsinoid tümörler: Oktreotid verilmesi, özellikle ishal ve deride kızarıklık olmak üzere hastalığın semptomlarının düzelmesiyle sonuçlanabilir. Birçok vakada buna plazma

serotonin düzeylerinin ve idrarla atılan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinin azalması eşlik eder.

VIPoma: Vazoaktif intestinal polipeptitin (VIP) aşırı miktarda yapılması, bu tümörlerin biyokimyasal karakteristiğidir. Vakaların büyük çoğunluğunda oktreotid, bu durumun tipik özelliği olan, şiddetli sekretuvar ishali ortadan kaldırarak yaşam kalitesini düzeltir. Bunu, ishale eşlik eden hipokalemi gibi elektrolit anormalliklerinin düzelmesi ve böylelikle de gerek enteral gerekse parenteral elektrolit takviyesine ihtiyaç kalmaması izler. Bazı hastalardaki bilgisayarlı tomografi sonuçları tümörün büyümesinin yavaşladığı veya durduğu, hatta tümörün ve özellikle de karaciğerdeki metastazların küçüldüğü izlenimini vermektedir. Plazma VIP düzeylerinin normal sınırlara inmesine genellikle klinik düzelme eşlik eder.

Glukagonoma: Oktreotid verilmesi hemen bütün vakalarda, bu tümörlerin karakteristik belirtisi olan nekrotik gezici deri döküntüsünün önemli ölçüde düzelmesiyle sonuçlanır. Oktreotidin, yine glukagonoma vakalarında sık görülen bir durum olan hafif diabetes mellitus üzerindeki etkisi belirgin değildir ve genelde bu tedavi, insülin ya da oral hipoglisemik ilaç dozlarının azaltılmasına ihtiyaç doğurmaz. Oktreotid, hastalarda ishali düzeltir ve hastanın kilo almasını sağlar. Oktreotid verilmesi plazma glukagon düzeylerini gerçi hemen düşürürse de bu azalma, uzun süreli kullanımlarda, semptomatik düzelmenin varlığını sürdürmesine rağmen genellikle devam etmez.

Gastrinoma/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 LAR aşırı gastrik asit salgısının azaltılmasına ve diyare dahil semptomların düzeltilmesinde yardımcı olabilir zira bazı hastalarda yükselmiş gastrin düzeylerinde baskılama sağlar.

İnsülinoma: Oktreotid verilmesi, dolaşımdaki immünoreaktif insülin düzeylerini azaltır. Tümörleri cerrahi tedavi ile alınmaya elverişli (operabl) olan hastalarda oktreotid, cerrahi tedavi öncesinde normoglisemi sağlayabilir ve bunu devam ettirebilir. Cerrahi tedavisi olanaksız benign veya malign tümörü olan hastalarda glisemi kontrolü, dolaşımdaki insülin düzeylerinde sürekli bir azalma sağlanmasa bile düzelebilir.

TSH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisi: Dört haftada bir İ.M SANDOSTATİN LAR enjeksiyonunun TSH salgılayan hipofiz adenomları olan hastalarda yükselmiş tiroit hormonlarını baskıladığı, TSH'yi normalize ettiği ve hipertiroidi belirti ve semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. SANDOSTATİN LAR'ın tedavi etkisi, 28 hafta sonrasında başlangıç ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ve tedavi faydası 6 aya kadar devam etmiştir.

Orta bağırsaktan kaynaklanan veya primer kaynağı bilinmeyen ancak orta bağırsak dışı bölgeden kaynaklanan tümörlerin ekarte edilmiş olduğu ilerlemiş nöroendokrin tümörleri.

Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma (PROMID), SANDOSTATİN LAR'ın orta bağırsakta ilerlemiş nöroendokrin tümörleri olan hastalarda tümör büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir. 85 hasta 18 hafta süreyle ya da tümör progresyonuna ya da ölüme kadar 4 haftada bir SANDOSTATİN LAR 30 mg (n=42) ya da plasebo (n= 43) almak üzere randomize edilmiştir. Başlıca dahil etme kriterleri şunlar

olmuştur: önceden tedavi görmemiş; histolojik olarak doğrulanmış; lokal olarak cerrahi tedaviye uygun olmayan veya metastatik, iyi diferansiye; fonksiyonel olarak aktif veya inaktif nöroendokrin tümörler/karsinomlar; primer tümörün orta bağırsakta olması ya da eğer pankreas, göğüs ya da başka bölgede primer tümör ekarte edilmişse, orijinin bilinmemesi fakat orta bağırsak olduğu düşünülmesi.

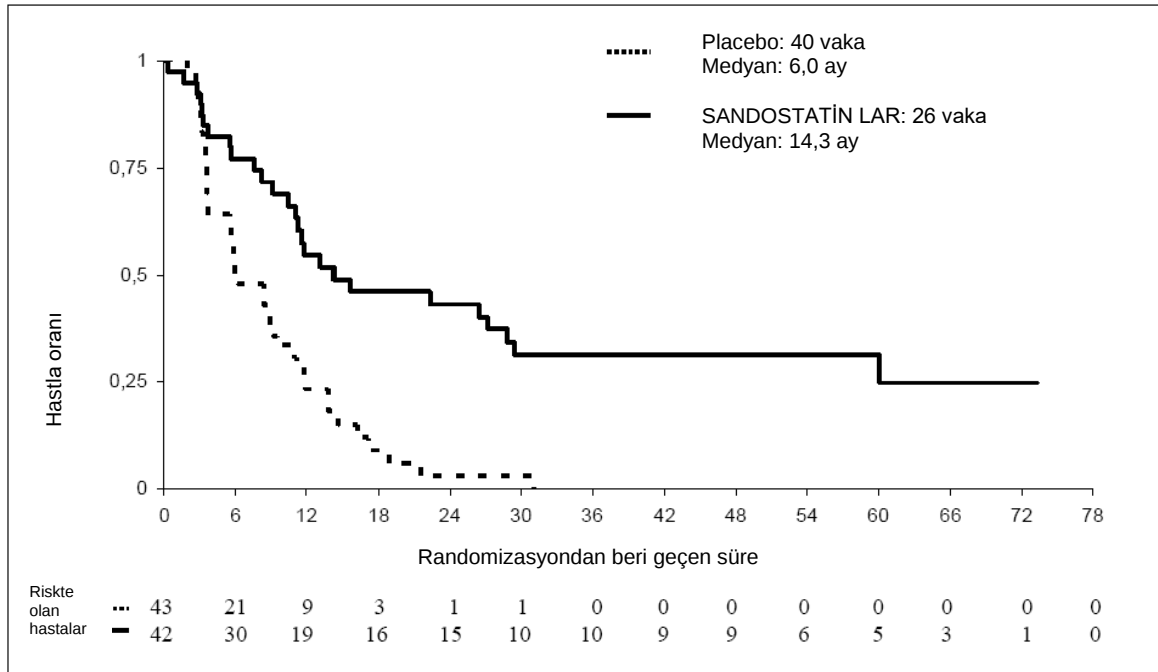
Birincil sonlanım noktası tümör progresyonu ya da tümör ile ilişkili ölüm (TTP) olarak belirlenmiştir.

Tedavi amaçlı analiz popülasyonunda (ITT) (tümü randomize edilmiş hastalar) SANDOSTATİN LAR ve plasebo gruplarına sırasıyla 26 ve 41 progresyon ya da tümör ile ilişkili ölüm görülmüştür (HR = 0,32; %95 GA, 0,19 ila 0,55; p = 0,000015).

Randomizasyonda 3 hastanın sansürlendiği bir konservatif ITT (cITT) analiz popülasyonunda, SANDOSTATİN LAR ve plasebo gruplarına sırasıyla 26 ve 40 progresyon ya da tümör ile ilişkili ölüm görülmüştür (HR = 0,34; %95 GA, 0,20 ila 0,59; p değeri = 0,000072; Şekil 1). Tümör progresyonuna kadar geçen medyan süre SANDOSTATİN LAR grubunda 14,3 ay (%95 GA, 11,0 ila 28,8 ay), plasebo grubunda ise 6,0 ay (%95 GA, 3,7 ila 9,4 ay) olmuştur.

Son çalışma tedavisinde ek hastaların sansürlendiği protokole göre analiz popülasyonunda (PP) SANDOSTATİN LAR ve plasebo kullananlar arasında sırasıyla 19 ve 38 tümör progresyonu ya da tümör ile ilişkili ölüm görülmüştür (HR = 0,24; %95 GA, 0,13 ila 0,45; p = 0,0000036).

Şekil 1 TTP'nin SANDOSTATİN LAR ile plaseboyu karşılaştıran Kaplan-Meier tahminleri (konservatif ITT popülasyonunda)



Fonksiyonel aktivite ile sınıflara ayrılmış Logrank testi: P=0,000072, HR=0,34 [%95 GA: 0,20-0,59]

Tablo 1 Analiz popülasyonuna göre TTP sonuçları

	TTP Vakaları		Medyan TTP ay [% 95 GA]		HR [%95 GA] p-değeri *
	SANDOSTATİN LAR	Plasebo	SANDOSTATİN LAR	Plasebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [%95 GA; 0,19 ila 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [%95 GA; 11 ila 28,8]	6 [%95 GA; 3,7 ila 9,4]	0,34 [%95 GA; 0,2 ila 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [%95 GA; 0,13 ila 0,45] P=0,0000036
NR= rapor edilmemiş (not reported); HR= tehlike oranı (hazard ratio); TTP= tümör progresyon zamanı (time to tumour progression); ITT=tedavi amaçlı analiz (intention to treat); cITT=konservatif ITT; PP= per protokol * Fonksiyonel aktivite ile sınıflara ayrılmış Logrank testi					

Fonksiyonel aktif (HR=0,23; %95 GA, 0,09 ila 0,57) ve inaktif tümörlü (HR = 0,25; %95 GA, 0,10 ila 0,59) hastalarda tedavi etkisi benzer bulunmuştur.

Altı aylık tedaviden sonra, SANDOSTATİN LAR grubundaki hastaların %67'sinde ve plasebo grubundaki hastaların %37'sinde stabil hastalık gözlenmiştir.

Bu önceden planlanmış ara analizde SANDOSTATİN LAR'ın gözlemlenen belirgin klinik yararı sebebi ile alım durdurulmuştur.

SANDOSTATİN LAR'ın bu çalışmadaki güvenliği, varolan güvenlik profili ile tutarlı olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Flakonlar, beyaz ila kırık beyaz renkte toz halinde etkin madde içerir. Enjeksiyonluk süspansiyon için verilen çözücü berrak ve renksizdir.

Emilim:

Bir tek intramüsküler SANDOSTATİN LAR enjeksiyonundan sonra serum oktreotid konsantrasyonu, sonraki 1 saat içinde geçici olarak maksimal değerlere yükselir ve bunu, oktreotid düzeylerinin 24 saat içerisinde ölçülemeyen değerlere indiği bir dönem izler. Birinci gündeki bu maksimal düzeyden sonraki 7 gün boyunca hemen bütün hastalardaki oktreotid düzeyleri subterapötik değerlerde kalır ve daha sonra tekrar yükselerek 14. gün dolayında bir plato çizmeye başlar ve sonraki 3-4 hafta boyunca nispeten sabit kalır. 1. gün elde edilen maksimal düzey, plato fazındakinden daha düşüktür ve ilk gün total dozun en çok %0,5'i salıverilir. Yaklaşık 42. günden sonra

oktreotid konsantrasyonları yavaş yavaş azalır ve bu, dozaj formundaki polimer matriksin terminal parçalanma fazına eşlik eder.

Akromegali vakalarında 10, 20 ve 30 miligramlık tek doz SANDOSTATİN LAR uygulamalarından sonraki ortalama oktreotid plato düzeyleri, sırasıyla litrede 358, 926 ve 1710 nanogram olarak ölçülmüştür. 4 hafta arayla yapılan 3 enjeksiyondan sonra elde edilen kararlı serum düzeyleri, bu değerlerden yaklaşık 1,6-1,8 kat daha yüksek olup 20 ve 30 miligramlık çoklu SANDOSTATİN LAR enjeksiyonlarından sonra litrede sırasıyla 1557 ve 2384 nanogram olarak ölçülmüştür.

Karsinoid tümör vakalarında 4 hafta arayla uygulanan 10, 20 ve 30 miligramlık çoklu SANDOSTATİN LAR enjeksiyonlarından sonra serumdaki ortalama (ve medyan) kararlı oktreotid düzeyleri de yine doz arttıkça yükselmiş ve sırasıyla litrede 1231 (894), 2620 (2270) ve 3928 (3010) nanogram bulunmuştur.

Dağılım:

28 aya kadar SANDOSTATİN LAR enjeksiyonunu kapsayan bir süre boyunca ortaya çıkan örtüşen serbest bırakma profillerine dayanarak, beklenenin üzerinde bir oktreotid birikimi meydana gelmemiştir.

Oktreotidin kararlı düzeylerdeki dağılım hacmi 0,27 litre/kg'dır. Plazmadaki oktreotidin %65 kadarı proteinlere bağlanır ve kan hücrelerine bağlanma, söz konusu değildir.

7-17 yaş arası, ayda bir SANDOSTATİN LAR 40 mg almakta olan, hipotalamik obeziteli pediatrik hastalardan alınan sınırlı kan örnekleriyle elde edilen farmakokinetik veriler, ilk enjeksiyondan sonra 1,395 ng/L ve kararlı durumda 2,973 ng/L düzeyinde ortalama oktreotid çukur plazma konsantrasyonları gözlemlendiğini göstermektedir. Gönüllüler arasında yüksek bir değişkenlik gözlenmektedir.

Kararlı durumdaki çukur oktreotid konsantrasyonlarının yaş ve VKİ (Vücut kitle indeksi) ile korelasyon göstermediği ancak vücut ağırlığıyla (52,3 – 133 kg) orta dereceli bir korelasyon gösterdiği belirlenmiş olup, erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğu, yani kadın hastalarda yaklaşık %17 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür.

SANDOSTATİN LAR enjeksiyonunu izleyen farmakokinetik oktreotid profili, polimer matriksten gerçekleşen salıverilmeyi ve bu matriksin biyodegradasyonunu yansıtır. Sistemik dolaşıma salıverilen oktreotid, bilinen ve subkutan uygulama sonrası için anlatılan farmakokinetik özelliklerine uygun olarak dağılır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon ile ilgili ek bir veri yoktur.

Eliminasyon:

Total vücut klerensi 160 ml/dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

28 aya kadar uzayabilen süreler boyunca 4 haftada bir yapılan SANDOSTATİN LAR uygulamalarından sonra vücutta oktreotid, salıverme profillerinin üstüste gelmesiyle beklenenden daha fazla birikmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Bu bölüme ait bilgi bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ile SANDOSTATİN LAR çalışması yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda yürütülen akut ve tekrarlanan doz toksikolojisi, genotoksisite, karsinogenisite ve üreme toksikolojisi çalışmaları insanlar için spesifik güvenlik problemi 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 GH 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, GH inhibisyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz (Flakon):

Poli (DL-laktit-ko-glikolit)

Steril mannitol

Çözücü içeren şırınga (parenteral kullanım):

Sodium karboksimetil selüloz

Mannitol

Poloksamer 188

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Enjeksiyonluk SANDOSTATİN LAR mikrokapsülleri, diğer ürünlerle karıştırılmaksızın, tek başına kullanılan bir üründür. Bu nedenle, diğer ürünlerle geçimsizlik konusunda herhangi bir veri elde edilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Sulandırıldıktan sonra saklanmamalıdır, derhal kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°-8° C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu kutunun içinde saklayınız.

SANDOSTATİN LAR, enjeksiyon günü 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında kalabilir. Ancak süspansiyon intramüsküler enjeksiyondan hemen önce hazırlanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Mikroküreler fluoroelastomer kaplı bir lastik tıpası olan, 6 ml'lik, koyu mavi renkli alüminyum bir geçme kapak ile yalıtılarak kapatılmış bir cam flakon içindedir.

Taşıyıcı çözelti iki lastik tıpa ile kapatılmış olan (bir ön ve bir piston tıpası) kullanıma hazır dolu bir cam enjektör içinde paketlenmiştir.

Flakon adaptörü.

Bir güvenlik enjeksiyon iğnesi [40 mm (1,5 inç), 19 gauge].

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.

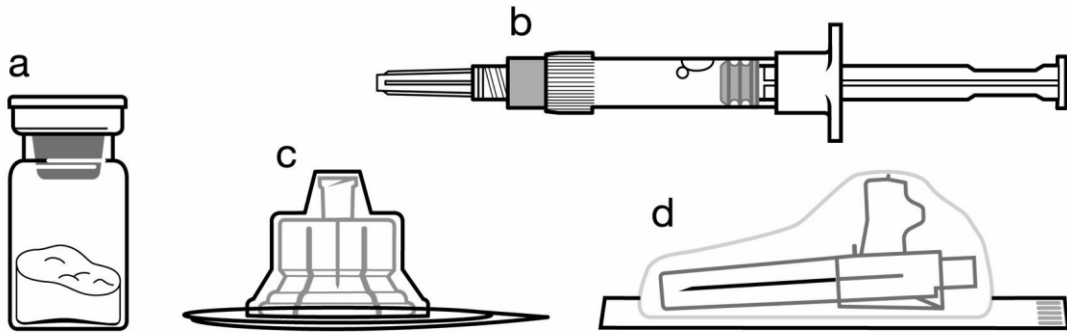
İLACIN UYGULANMASI İLE İLGİLİ BİLGİLER

Ürünün uygulanması ile ilgili daha detaylı bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

SANDOSTATİN LAR İ.M. kullanma talimatı

YALNIZCA DERİN İNTRAMÜSKÜLER ENJEKSİYON İÇİNDİR.

İçerik



- a SANDOSTATİN LAR toz içeren bir flakon
- b Bitmiş ürünü süspansiyon haline getirmek için taşıyıcı çözeltisini içeren bir kullanıma hazır dolu enjektör (2 ml)
- c Bitmiş ürünü süspansiyon haline getirmek hazırlamak için bir flakon adaptörü
- d Bir adet 19G x 1,5” güvenlik enjeksiyon iğnesi

Derin intragluteal (intramüsküler) enjeksiyondan önce SANDOSTATİN LAR'ın uygun biçimde hazırlanmasını sağlamak için aşağıdaki talimatları dikkatle izleyiniz.

SANDOSTATİN LAR'ın sulandırılarak hazırlanmasında 3 kritik adım bulunmaktadır.
Bunların takip edilmemesi ilacın uygun şekilde uygulanamamasına yol açabilir.

- **Enjeksiyon kiti oda sıcaklığına gelmelidir.** Enjeksiyon kitini buzdolabından çıkarın ve sulandırarak hazırlamadan önce en az 30 dakika oda sıcaklığında bekletin; fakat 24 saati geçirmeyiniz.
- Taşıyıcı çözelti eklendikten sonra **tozun tam olarak doygunluğa ulaştığından emin olunması için** flakonu en fazla 5 dakika bekletin.
- Doygunluğa ulaşıldıktan sonra **homojen bir süspansiyon** oluşana kadar **flakonu orta şiddette** en az 30 saniye yatay doğrultuda **çalkalayınız.** SANDOSTATİN LAR süspansiyonu uygulamadan **hemen önce** hazırlanmalıdır.

SANDOSTATİN LAR yalnızca eğitimli bir sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır.

1. Adım

- SANDOSTATİN LAR enjeksiyon kitini, buzdolabından dışarı çıkarınız.

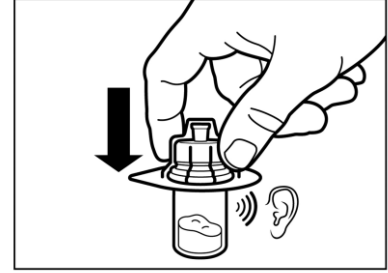
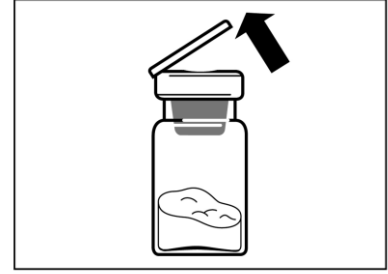
DİKKAT: Sulandırarak hazırlama işlemini enjeksiyon kiti oda sıcaklığına ulaştıktan sonra başlatmak çok önemlidir. Enjeksiyon kitini sulandırarak hazırlamadan önce en az 30 dakika oda sıcaklığında bekletin; fakat 24 saati geçirmeyiniz.

Not: Enjeksiyon kiti gerekli olması durumunda tekrar buzdolabına konulabilir.



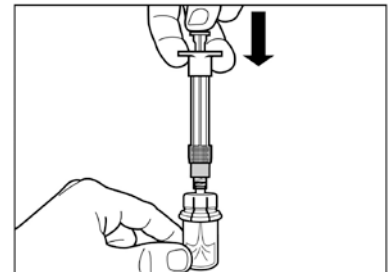
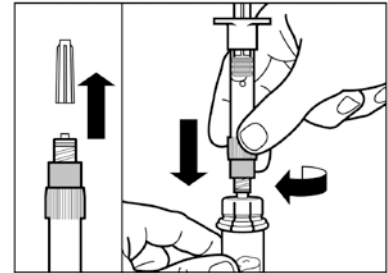
2. Adım

- Flakonun plastik kapağını çıkarın ve flakonun lastik tıpasını alkollü bir bezle silin.
- Flakon adaptörü ambalajının kapak filmini çıkarın; fakat flakon adaptörünü ambalajından ÇIKARMAYIN.
- Flakon adaptörü ambalajını tutarken, flakon adaptörünü flakonun tepesine gelecek şekilde konumlandırın ve yerine yerleşene kadar tam olarak itin; doğru şekilde ittiğinizi duyulabilir bir “klik” sesi doğrulayacaktır.
- Flakon adaptörünü dikey bir hareketle ambalajından çıkarın.



3. Adım

- Seyreltici çözelti ile dolu enjektörün başlığını çıkarın ve enjektörü flakon adaptörüne vidalayın.
- Flakon içindeki tüm seyreltici çözeltiyi transfer etmek amacıyla pistonu yavaşça aşağı doğru bastırın.

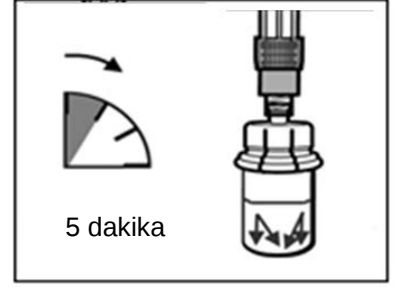


4. Adım

DİKKAT: Seyreltici çözeltinin tozu tam olarak doyurduğundan emin olunması için **flakonun 5 dakika bekletilmesi çok önemlidir.**

Not: Flakonda biraz fazla basınç olduğundan, piston kolunun hafifçe yukarıya doğru hareket etmesi normaldir.

- Bu aşamada hastayı enjeksiyon için hazırlayın.

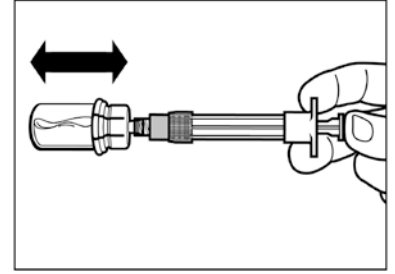


5. Adım

- Doyurma aşamasından sonra, pistonu sonuna kadar enjektöre doğru bastırdığınızdan emin olun.

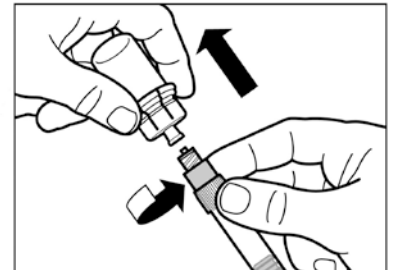
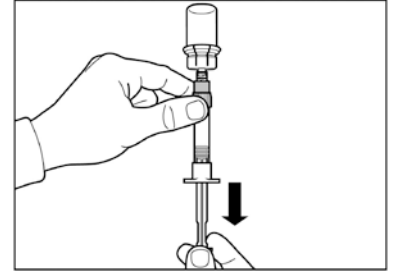
DİKKAT: Pistonu basılı halde tutun ve tozun taşıyıcı çözelti içinde tamamen süspansiyon haline (süte benzer homojen süspansiyon) gelmesi için flakonun yatay bir yönde **en az 30 saniye boyunca orta şiddette** çalkalayın.

Eğer toz tamamen süspansiyon halinde değilse, orta şiddette fazladan bir 30 saniye kadar çalkalamayı sürdürün.



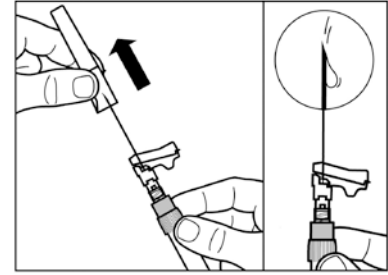
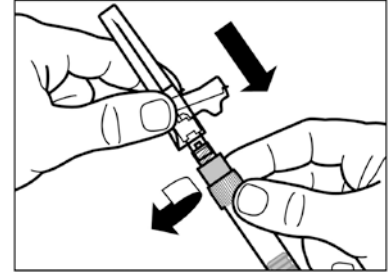
6. Adım

- Enjektör ve flakonun ters çevirin, **yavaşça** pistonu çekin ve flakon içeriğinin tamamını enjektöre doldurun.
- Enjektörü flakon adaptöründen çıkarın.



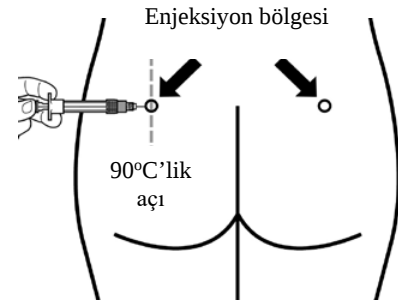
7. Adım

- Güvenlikli enjeksiyon iğnesini enjektöre vidalayın.
- Eğer uygulamanın hemen yapılması geciktiyse, enjektörü hafifçe tekrar sallayarak süte benzer homojen süspansiyonun oluştuğundan emin olun.
- Enjeksiyon bölgesini alkollü bir bezle temizleyin.
- Koruyucu kapağı doğrudan iğnenin üzerinden alın.
- Gözle görünür hava kabarcıklarını uzaklaştırmak için enjektöre hafifçe vurun ve kabarcıkların enjektörden çıkmasını sağlayarak enjektörün havasını alın.
- Hastaya uygulamak üzere **hemen** 8. Adıma ilerleyin. Herhangi bir gecikme sedimentasyona sebep olabilir.



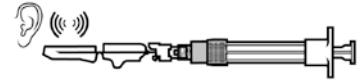
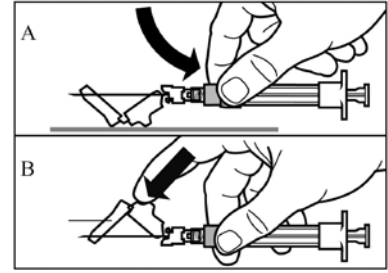
8. Adım

- SANDOSTATİN LAR yalnızca derin intramüsküler enjeksiyon yoluyla verilmelidir; **ASLA** intravenöz biçimde uygulanmaz.
- İğneyi sonuna kadar sol ya da sağ gluteus içine deriye 90°C'lik açıyla sokun.
- Herhangi bir kan damarının delinmediğinden emin olmak için pistonu yavaşça geriye çekin (eğer bir kan damarı delinmişse yeniden konumlandırın).
- Enjektör boşalana kadar pistonu yavaşça bastırın. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkarın ve emniyet muhafazasını aktive edin (**Adım 9'da** gösterildiği gibi).



9. Adım

- Gösterilen iki yöntemden birisini kullanarak emniyet muhafazasını iğne üzerinde aktive edin:
 - emniyet muhafazasının menteşeli bölümünü sert bir yüzeye bastırın (şekil A)
 - ya da menteşeyi parmağınızla ileriye doğru itin (şekil B)
- Duyulabilir bir “klik” sesi aktivasyonu doğru şekilde yaptığınızı doğrulayacaktır.
- Enjektörü hemen atın (kesici aletlerin atıldığı bir kaba).



SANDOSTATİN LAR yalnızca derin intramüsküler enjeksiyonla uygulanmalı ve asla intravenöz verilmemelidir.

SANDOSTATİN LAR tedavisi sırasında safra taşı gelişme riskiyle ilgili olarak alınacak önlemleri içeren tedavi önerileri:

1. Oktreotid tedavisine başlanmadan önce safra kesesi, ultrason görüntüsü alınarak kontrol edilmelidir.
2. Safra kesesinin ultrason görüntüsü alınarak kontrolüne, SANDOSTATİN LAR tedavisi sırasında belirli aralıklarla, tercihen her 6 ayda bir devam edilmelidir.
3. Tedavi başlangıcından önce safra taşı varsa, SANDOSTATİN LAR tedavisiyle sağlanabilecek faydalar, safra taşlarına eşlik edebilecek risklerle bir arada değerlendirilmelidir. SANDOSTATİN LAR tedavisinin önceden mevcut safra taşlarının prognozunu olumsuz yönde etkilediğini gösteren herhangi bir kanıt, bugün için mevcut değildir.
4. SANDOSTATİN LAR tedavisi sırasında safra taşı gelişen hastalarda:

- Asemptomatik vakalarda

Fayda/risk oranı tekrar değerlendirilerek SANDOSTATİN LAR tedavisine devam edilebilir. Tedaviye devam edilen ya da tedavinin durdurulduğu hastalarda gerektiğinde sık olmak üzere hastanın izlenmesine devam edilmenin dışında başka bir işlem yapılmasına ihtiyaç yoktur.

- Semptomatik vakalarda

Fayda/risk oranı tekrar değerlendirilerek SANDOSTATİN LAR tedavisi devam ettirilebilir veya durdurulabilir. Her iki durumda da safra taşları, semptom veren diğer herhangi bir safra taşındaki gibi tedavi edilmelidir. Tıbbi açıdan bu tedavi, taşlar tamamen kayboluncaya kadar ve ultrason tetkikleri devam etmek üzere safra asiti tedavisi (örneğin kenodeoksikolik asit [CDCA] ile birlikte ursodeoksikolik asit [UDCA] veya monoterapi şeklinde ursodeoksikolik asit [UDCA]) şeklindedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

109/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 12.10.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ