



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 1-2-2011
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 7564

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SOMATOSTATIN**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ».
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων, Τμήμα Α' αρ. Φ-240/2-7-2010.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SOMATOSTATIN**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Δραστική ουσία: Σωματοστατίνη (Somatostatin)

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η σωματοστατίνη ενδείκνυται σε αιμορραγίες του ανώτερου πεπτικού ως έσχατο θεραπευτικό μέσο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης : Ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση

Δοσολογία:

Η δόση εφόδου είναι 3,5μg/kg σωματικού βάρους. Το περιεχόμενο της φύσιγγας διαλύεται αμέσως πριν από τη χρήση στον ισότονο διαλύτη και χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση (πάνω από ένα λεπτό). Αμέσως μετά την ενδοφλέβια ένεση, συνεχίζεται η χορήγηση σωματοστατίνης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση στάγδην ώστε να ενίεται ποσότητα 3,5μg/kg σωματικού βάρους/ώρα, επί αρκετές ημέρες (ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 48 ώρες και μεγαλύτερη 72 ώρες).

Επειδή η ημιπερίοδος ζωής της σωματοστατίνης είναι βραχύτατη – 1 έως και 2 λεπτά – η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση είναι απαραίτητη. Τα διαλύματα σωματοστατίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το φάρμακο χορηγείται κατά προτίμηση σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε τμήμα εντατικής παρακολούθησης.

Παιδιά και έφηβοι:

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σωματοστατίνης σε παιδιά ή εφήβους. Επομένως δεν συνιστάται η χρήση στον πληθυσμό αυτόν ασθενών

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min):

Η δόση πρέπει να μειωθεί στα 1,75 μg/kg σωματικού βάρους / ώρα με συνεχή έγχυση και 1,75 μg/kg σωματικού βάρους για δόση εφόδου

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μόνο

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για τη θεραπεία της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό:

Η συνεχής έγχυση με σωματοστατίνη πρέπει να αρχίσει πριν από την ενδοσκοπηση, όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά τα πρώτα σημεία αιμορραγίας και να συνεχιστεί για πέντε 24ωρα. Η ελάχιστη διάρκεια της έγχυσης είναι 48 ώρες. Επιπλέον της συνεχούς έγχυσης, μία δόση εφόδου 3,5 μg/kg σ.β. πρέπει να χορηγηθεί αμέσως πριν την έναρξη της συνεχούς έγχυσης και άλλη μια δόση εφόδου περίπου ένα λεπτό πριν από την ενδοσκοπηση. Η δόση εφόδου χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση (τουλάχιστον ένα λεπτό). Μετά την ενδοσκοπική θεραπεία, παρόμοιες δόσεις εφόδου μπορεί επίσης να χορηγηθούν όταν ο ασθενής εμφανίζει κλινικά σημεία υποτροπής της αιμορραγίας.

Η σημαντική μείωση του συριγγίου (μεγαλύτερη από 70%) σε διάρκεια 48 ωρών δικαιολογεί τη συνέχιση της θεραπείας μέχρις ότου εξαφανιστεί το συρίγγιο ή για διάρκεια χορήγησης έως 10 ημέρες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη σωματοστατίνη ή σε ανάλογα σωματοστατίνης.

Κύηση

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η σωματοστατίνη προορίζεται για ενδοσοκομειακή χρήση.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min) πρέπει να δίνεται το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης.

Οι ασθενείς που παίρνουν σωματοστατίνη πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρά. Οι δόσεις εφόδου πρέπει να δίνονται με βραδύ ρυθμό επί τουλάχιστον 1 λεπτό. Η έγχυση πρέπει να είναι συνεχής. Στην αρχή της έγχυσης, μπορεί να παρατηρηθεί υπογλυκαιμία, ενδεχομένως ακολουθούμενη 2 έως 3 ώρες αργότερα από αύξηση των επιπέδων σακχάρου αίματος εξαιτίας μεταβολών στο ισοζύγιο μεταξύ της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Για το λόγο αυτό, το επίπεδο σακχάρου πρέπει να μετράται κάθε 4 έως 6 ώρες.

Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης οποιασδήποτε μορφής σακχάρου (βλέπε αλληλεπιδράσεις).

Η σωματοστατίνη μπορεί να προκαλέσει τις παρακάτω φαρμακοδυναμικές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες: παροδική συστηματική υπέρταση, παροδικά μειωμένη καρδιακή παροχή, αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, συστηματική υπέρταση, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Συνεπώς, τα ζωτικά σημεία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αρχική φάση της χορήγησης σωματοστατίνης, ιδιαίτερα μετά την ένεση εφόδου. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με βεβαρημένη καρδιαγγειακή κατάσταση ή ιστορικό καρδιακής αρρυθμίας, στους οποίους ενδεχομένως να είναι αδύνατη η αντιστάθμιση των ενεργειών αυτών.

Δεδομένου ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, η ροή ούρων και το επίπεδο νατρίου αίματος μπορεί να είναι μειωμένα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σωματοστατίνη, συνιστάται ο τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του επιπέδου ηλεκτρολυτών πλάσματος.

Η σωματοστατίνη προκαλεί αναστολή της απορρόφησης ορισμένων θρεπτικών συστατικών από το έντερο. Η σωματοστατίνη αναστέλλει επίσης άλλες εκκρίσεις ορμονών από το γαστρεντερικό σύστημα. Η αιφνίδια διακοπή της έγχυσης μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο παλινδρόμησης (rebound effect), ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία χορηγείται για την αντιμετώπιση των συριγγίων. Επομένως, αφού επέλθει η ίαση των συριγγίων, πρέπει να εγχυθεί μόνο το ήμισυ της δόσεως για τις επόμενες 48 ώρες, προκειμένου να αποφευχθεί το ενδεχόμενο φαινομένου παλινδρόμησης (rebound effect).

Οι επιδράσεις της σωματοστατίνης στα ζωτικά σημεία, τη γλυκαιμία και τη νεφρική λειτουργία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την παρακολούθηση των ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λαμβανομένου υπόψη του ευρέος φάσματος φαρμακοδυναμικών ενεργειών της σωματοστατίνης στα διάφορα ρυθμιστικά συστήματα, υπάρχει η δυνατότητα πολλών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων.

Με φάρμακα που επηρεάζουν τη ρύθμιση γλυκόζης αίματος, το επίπεδο ρενίνης πλάσματος και την αρτηριακή πίεση, έχουν παρατηρηθεί φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με πιθανή κλινική σημασία, γεγονός που δείχνει ότι η σωματοστατίνη μπορεί να μεταβάλλει τις επιδράσεις των φαρμάκων αυτών στις παραμέτρους αυτές.

Η ταυτόχρονη χορήγηση οποιασδήποτε μορφής σακχάρου (που συμπεριλαμβάνει διάλυμα γλυκόζης, διάλυμα φρουκτόζης ή ολική παρεντερική διατροφή) ευνοεί τις διαταραχές της γλυκαιμίας και απαιτεί αυστηρότερη παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου αίματος. Μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση ινσουλίνης.

Συνεργεία με τη σιμετιδίνη αναφέρθηκε σε συγκεκριμένο αριθμό περιπτώσεων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σωματοστατίνης σε εγκύους γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα. Η σωματοστατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση εκτός και αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία:

Η σωματοστατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

(Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες όσον αφορά τη φαρμακοκινητική της σωματοστατίνης κατά την κύηση και τη γαλουχία σε πειραματόζωα).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε αυθόρμητες αναφορές:

Καρδιακές διαταραχές:

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Βραδυκαρδία

Αρρυθμία

Κοιλιακές έκτακτες συστολές

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Κοιλιακό άλγος

Διάρροια

Ναυτία

Έμετος

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Υπεργλυκαιμία

Υπογλυκαιμία

Αγγειακές διαταραχές:

Υπέρταση

Υπόταση

Εξάψεις

Η αιφνίδια διακοπή της συνεχούς έγχυσης μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο παλινδρόμησης (rebound) της υπό θεραπεία νόσου.

4.9 Υπερδοσολογία

α) Συμπτώματα:

Οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας της σωματοστατίνης που έχουν αναφερθεί δεν αποκάλυψαν άλλα προβλήματα ασφάλειας πέρα από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τις συνιστώμενες δόσεις.

β) Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος των καρδιαγγειακών παραμέτρων, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών του πλάσματος συνιστάται σε περίπτωση υπερδοσολογίας με σωματοστατίνη.

Έπειτα από τη διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης σωματοστατίνης που χορηγήθηκε σε θεραπευτική δόση, ο χρόνος ημισείας ζωής της σωματοστατίνης στο αίμα είναι περίπου 2 λεπτά.

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας είναι συμπτωματική. Ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνη υποθαλάμου – αναστολέας έκκρισης της αυξητικής ορμόνης

Κωδικός ATC: H01C B01

Η σωματοστατίνη που βρίσκεται φυσιολογικά στον οργανισμό είναι ένα κυκλικό ολιγοπεπτίδιο με 14 αμινοξέα, το οποίο αρχικά απομονώθηκε στον υποθάλαμο πειραματόζωων και αργότερα εντοπίστηκε τόσο στα επιθηλιακά κύτταρα όσο και στις νευρικές ίνες σε ολόκληρο το πεπτικό σύστημα. Το «όνομα προϊόντος» είναι ένα συνθετικό πολυπεπτίδιο πανομοιότυπο με τη φυσική ορμόνη.

Η σωματοστατίνη-14 συνδέεται και με τους 5 τύπους υποδοχέων.

Η σωματοστατίνη ασκεί ρόλο στη ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης, τόσο της ενδοκρινούς όσο και της εξωκρινούς μίρας, και της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα. Όταν χορηγείται σε φαρμακολογικές δόσεις, η σωματοστατίνη αναστέλλει τη λειτουργικότητα και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και την έκκριση των γαστρικών υγρών και μειώνει την σπλαγχνική κυκλοφορία.

Ένεση εφόδου 250 μg σωματοστατίνης προκαλεί ταχεία μείωση της ενδοκρινικής πίεσης στους κισσούς του οισοφάγου σε ασθενείς με κίρρωση, φαινόμενο το οποίο είναι εντονότερο από την μείωση που προκαλείται από τη συνεχή έγχυση. Στους ασθενείς αυτούς, η συνεχής έγχυση σωματοστατίνης ασκεί διατηρούμενη δράση στη μείωση της ενδοκρινικής πίεσης στους κισσούς του οισοφάγου.

Η σωματοστατίνη ενδεχομένως να επηρεάζει τη ρύθμιση της αιμόστασης. Στην κυκλοφορία ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών, που λαμβάνουν σωματοστατίνη έχουν παρατηρηθεί συσσωματώσεις αιμοπεταλίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α) Γενική εισαγωγή

Η σωματοστατίνη είναι μια ελεύθερα διαλυτή ουσία. Καθώς πρόκειται για πεπτίδιο και λαμβάνοντας υπόψη την σύντομη ημίσεια ζωής της, η σωματοστατίνη πρέπει να χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Αν και η χρόνια ηπατοπάθεια δεν φαίνεται να επηρεάζει την μεταβολική κάθαρση, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου παρατηρείται δόσοεξαρτώμενη μείωση της ταχύτητας κάθαρσης. Η σωματοστατίνη είναι γνωστό ότι μετατρέπεται ταχέως σε ισοδύναμο προϊόν με στενή συγγένεια, την [δεσ-Αλα¹]-σωματοστατίνη.

β) Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού εμπορικού σκευάσματος

- Απορρόφηση:

Καθώς η ουσία είναι ένα πεπτίδιο, χορηγείται θεραπευτικά μόνο ενδοφλεβίως, κι επομένως η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι 100%. Μετά τη συνεχή έγχυση, τα θεραπευτικά επίπεδα επιτυγχάνονται εντός 15 λεπτών. Τα μέσα επίπεδα κορεσμού εξαρτώνται από την ταχύτητα της έγχυσης και κυμαίνονται από 300 έως 3000 pg/ml όταν η χορήγηση γίνεται σύμφωνα με τις συνήθεις συστάσεις (250 μg/h).

Έχει αναφερθεί ότι η C_{max} επιτυγχάνεται 5 λεπτά μετά τη χορήγηση υποδόριας ένεσης εφόδου, και οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα σωματοστατίνης πλάσματος σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση της ίδιας δόσης.

- Κατανομή:

Η πρόσληψη από το πλάσμα στις μεγάλες μάζες ιστών – μυς, δέρμα και έντερα – είναι ταχεία. Στη συνέχεια, απελευθερώνεται στο πλάσμα από τις εξωαγγειακές περιοχές συσώρευσης της αμετάβλητη σωματοστατίνη (ενδεχομένως σχετικά ελεύθερη πρωτεολυτικών ενζύμων)

Η σωματοστατίνη προστατεύεται μερικώς από την πρωτεολυτική αποδόμηση χάρη στη σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, που εμπλέκονται στο ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της.

- **Βιομετατροπή:**
Η σωματοστατίνη είναι γνωστό ότι μετατρέπεται ταχέως σε ένα προϊόν με στενή συγγένεια, την [δεξ- Αλα¹]-σωματοστατίνη, η οποία είναι ισοδύναμη με τη μητρική ουσία σε αρκετά συστήματα βιολογικών προσδιορισμών (αναστολή της απελευθέρωσης ινσουλίνης, γλυκαγόνου και αυξητικής ορμόνης). Μετά από 2 λεπτά, μετατρέπεται κατά 40% σε [δεσ-Αλα¹]-σωματοστατίνη.

Αν και το ήπαρ δεν είναι το κύριο όργανο στην κάθαρση της σωματοστατίνης, στη μεταβολική κάθαρση ενδεχομένως να εμπλέκονται οι νεφροί.

- **Αποβολή:**
Η εξωγενώς χορηγούμενη σωματοστατίνη, απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα, με χρόνο ημισείας ζωής περίπου 2 λεπτά (1,1 έως 3,0 λεπτά) σε υγιείς εθελοντές, μέχρι να επανέλθει στην αρχική τιμή (10 – 35 pg/ml). Στις συνθήκες αυτές, η ταχύτητα μεταβολικής κάθαρσης είναι περίπου 2000 ml/min.

Η ταχύτητα κάθαρσης δεν μεταβάλλεται ούτε σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατική αντιρρόπηση ούτε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, παρατηρείται μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στην ταχύτητα κάθαρσης.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν την απέκκριση. Καθώς είναι ένα φυσικό πεπτιδίο, ενδεχομένως η αποβολή να ακολουθεί την φυσιολογική διάσπαση των πρωτεϊνών.

γ) Χαρακτηριστικά σε ασθενείς:

- **Νεφρική ανεπάρκεια:**
Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min) η μεταβολική κάθαρση της σωματοστατίνης μειώθηκε και διπλασιάστηκαν οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση.
- **Ηπατική ανεπάρκεια:**
Η χρόνια ηπατοπάθεια δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη μεταβολική κάθαρση της σωματοστατίνης.
- **Διαβήτης:**
Η κινητική είναι παρόμοια σε μη παχύσαρκους, μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς και σε υγιείς εθελοντές.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα:

- Η μέγιστη, μη θανατηφόρος δόση στα ποντίκια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 24 mg/kg στα αρσενικά και στα θηλυκά. Αυτή η δόση πρέπει να συγκριθεί με την ενέσιμη δόση εφόδου των 0,25 mg σωματοστατίνης στον άνθρωπο, που αντιστοιχεί σε 3,5 mg/kg, δηλ. περίπου δόση μικρότερη κατά 10000 φορές από τη μέγιστη μη θανατηφόρο δόση που χορηγείται στους ποντικούς.
- Η μέγιστη μη θανατηφόρος δόση που επιτυγχάνεται σε αρουραίους μετά από ενδοφλέβια δόση είναι 10 mg/kg για τα αρσενικά.
- Η ανάνηψη των πειραματοζώων που επιβίωσαν (ποντίκια, αρουραίοι), ήταν πλήρης 24 ώρες μετά τη χορήγηση της τοξικής δόσης και δεν παρατηρήθηκε όψιμη θνησιμότητα.

Υποξεία τοξικότητα

Ελάχιστη τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους όταν η σωματοστατίνη χορηγήθηκε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση επί 4 εβδομάδες.

Ελαφρά μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους ήταν το μόνο σύμπτωμα που παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους. Η αύξηση αυτή έφθασε μόνο στο 11% στη μέγιστη δόση που δοκιμάστηκε, δηλ. 1,8mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε θηλυκά ποντίκια που έπαιρναν μέχρι 1,8 mg/kg/ημέρα και δεν

παρατηρήθηκαν ενέργειες σε αρσενικούς και θηλυκούς πιθήκους cynomolgus σε δόση μέχρι 1,2 mg/kg/ημέρα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε επίπεδα στα οποία δεν παρατηρείται ανεπιθύμητη ενέργεια, ήταν 86 έως 865 φορές υψηλότερες από τα θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος στον άνθρωπο.

Δοκιμασίες γονοτοξικότητας

Οι δοκιμασίες αυτές δεν έδειξαν ότι η ουσία διαθέτει μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δυνατότητα.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Δεν έγιναν οι μελέτες αυτές, επειδή η σωματοστατίνη δεν προορίζεται για εγκύους γυναίκες. Η σωματοστατίνη ασκεί ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά των αρουραίων σε στάδιο ανάπτυξης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα γεννητικά όργανα αρσενικών και θηλυκών πειραματόζων μετά από 4 εβδομάδες συνεχούς έγχυσης σε αρουραίους και πιθήκους. Σε μελέτη 5 ημερών στη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν οι επιδράσεις της σωματοστατίνης στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης αρουραίων και στις ωθήκες. Μετά από 5 ημέρες υποδόριας χορήγησης 400 μg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε αναστολή κυρίως των κυττάρων που παράγουν την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, αναστολή της ωοθυλακιογένεσης και αυξημένος αριθμός ατρητικών ωοθυλακίων.

Καρκινογένεση

Δεν διεξήχθησαν σχετικές μελέτες, καθώς η σωματοστατίνη δεν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Η σωματοστατίνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα, που αναφέρονται στις παραγράφους 6.4 και 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
3. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 12288/30-4-1991 εγκύκλιος του ΕΟΦ.

Κοινοποίηση:

ΕΤ.: ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
ΛΕΩΦ. ΛΑΥΡΙΟΥ 85
190 02 ΠΑΙΑΝΙΑ

Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΔΔΥΕΠ

ΜΙΡΑΝΤΑ Χ. ΣΙΟΥΤΗ, MD, PhD

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περιθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ. Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ. Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστιωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί



11. ΣΦΕΕ
Λεωφ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμπα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
13. Σύλλογο Αντι/πτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/2-2011