

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2942, 16.09.08
Одобрено:	20/29.07.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SANDOSTATIN® 0,1 mg/ml инжекционен разтвор (s.c.) или концентрат за инфузионен разтвор (i.v. infusion).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула съдържа 0,1 mg октеотид (octreotide) (като свободен пептид).

SANDOSTATIN® инжекционен разтвор съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка доза, т.е. на практика е „без съдържание на натрий“.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (s.c.) или концентрат за инфузионен разтвор (i.v. infusion)

Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Симптоматичен контрол и редукция на плазмените нива на растежен хормон (GH) и IGF-1 при пациенти с акромегалия, които не са достатъчно контролирани с операция или лъчева терапия. Терапията със SANDOSTATIN е показана също и при акромегалици, неподходящи и нежелаещи да се подложат на операция или в периода, докато подейства лъчевата терапия.

- Облекчаване на симптоми, свързани с функционални гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори:

- Карциноидни тумори с белези на карциноиден синдром.
- VIP оми
- Глюкагономи
- Гастриноми/синдром на Zollinger-Ellison, обикновено заедно с приложение на инхибитори на протонната помпа или H2-антагонисти
- Инсулиноми, за предоперативен контрол на хипогликемия и за поддържаща терапия
- GRF оми

SANDOSTATIN няма противотуморно действие и не лекува тези пациенти.

- Контрол на рефрактерна диария, свързана на със СПИН
- Профилактика на усложнения след операции на панкреаса
- Спешно кръвоспиране и профилактика на рецидив при гастро-езофагеални варици при пациенти с цирроза. SANDOSTATIN трябва да се използва заедно със специфично лечение, като ендоскопска склеротерапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Акромегалия

В началото 0,05 до 0,1 mg приложени подкожно през 8 или 12 часа. Промяната на дозировката трябва да се базира на ежемесечна проверка на нивата на GH и IGF-1 (цел: GH < 2.5 ng/ml; IGF-1 в нормални граници) и клиничните симптоми и на поносимостта. При повечето пациенти оптималната дневна доза ще бъде 0.3 mg. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1.5 mg. За пациенти на постоянна доза SANDOSTATIN, GH трябва да се определя на всеки 6 месеца.

Ако 3 месеца след началото на лечението със SANDOSTATIN не се получи значимо намаляване на нивата на GH и подобряване на клиничните симптоми, терапията трябва да бъде преустановена.

Гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори

В началото 0,05 mg веднъж или два пъти дневно приложени подкожно. В зависимост от клиничното повлияване, действието върху нивата на тумор-продуциращите хормони (в случаите на карциноидни тумори върху уринната екскреция на 5-хидрокси-индол-оцетната киселина) и върху поносимостта, дозировката може постепенно да се повиши до 0.1 – 0.2 mg 3 пъти дневно. В изключителни случаи могат да се използват по-високи дози. Поддържащите дози трябва да се определят индивидуално.

При карциноидни тумори, ако не се получи благоприятен резултат за една седмица лечение със SANDOSTATIN, при максимална поносима доза, лечението трябва да се преустанови.

Рефрактерна диария свързана със СПИН

Данните предполагат, че оптималната начална доза е 0,1 mg три пъти дневно, подкожно. Ако диарията не се овладее след едноседмично лечение, дозировката трябва да се титрира индивидуално до 0,25 mg три пъти дневно. Промяната на дозировката трябва да се базира на преценка на изхожданията и поносимостта.

Ако не се получи подобрене след едноседмично лечение със SANDOSTATIN в дози от 0,25 mg 3 пъти дневно, терапията трябва да се преустанови.

Усложнения след операции на панкреаса

0,1 mg три пъти дневно, подкожно в 7 последователни дни, като се започва в деня на операцията, поне един час преди лапаротомия.

Кървящи гастро-езофагеални варици

25 микрограма/час за 5 дни в непрекъснатата венозна инфузия. SANDOSTATIN може да се използва разреден с физиологичен разтвор.

При пациенти с цироза и с кървящи гастро-езофагеални варици SANDOSTATIN се понася добре в непрекъснати венозни вливания до 50 микрограма/час за 5 дни.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

Не съществуват данни за намалена поносимост или намален дозов режим при пациенти в напреднала възраст, лекувани със SANDOSTATIN.

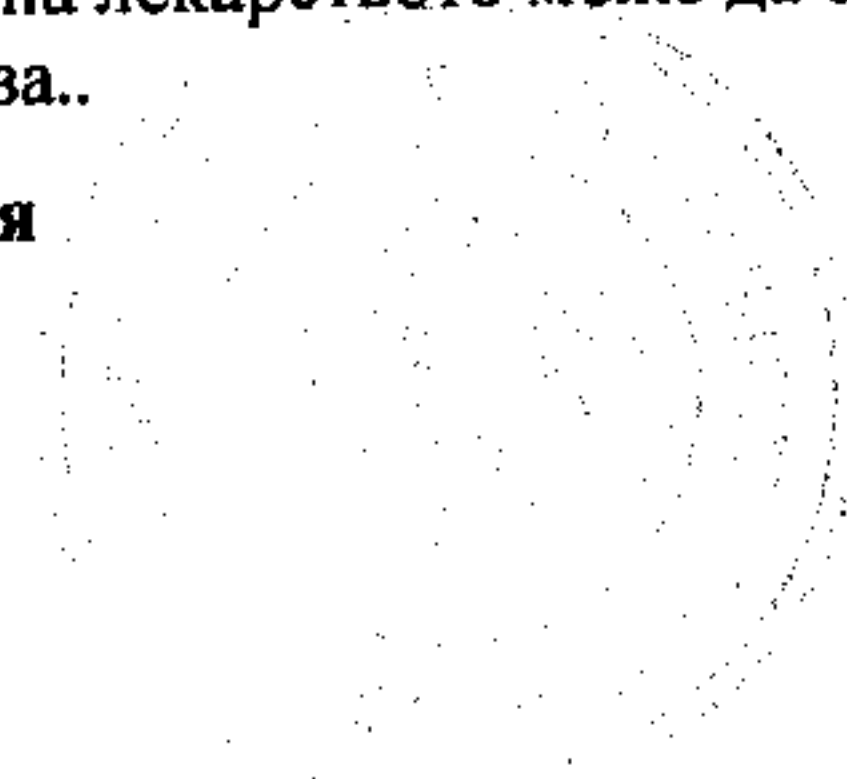
Приложение при деца

Опитът със SANDOSTATIN при деца е ограничен.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

У пациенти, страдащи от чернодробна цироза, полуживотът на лекарството може да се увеличи, поради което е необходимо регулиране на поддържащата доза.

Приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция



Нарушената бъбречна функция не повлиява общата експозиция (AUC) към octreotide, приложен подкожно, следователно не е необходима промяна в дозата SANDOSTATIN.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към octreotide или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Тъй като GH-секретиращите хипофизни тумори понякога може да нарастват и да причиняват сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да се мониторираат внимателно. При поява на данни за увеличаване на тумора, трябва да се приложат алтернативни процедури.

Терапевтичните действия на понижаване на стойностите на растежния хормон (GH) и нормализиране на концентрацията на инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGF-1) при жени с акромегалия биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечение с octreotide жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

При пациенти получаващи лечение с octreotide за продължителен период от време трябва да се следи функцията на щитовидната жлеза.

Събития свързани със сърдечносъдовата система

Докладвани са нечести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата при лекарства като: бета-блокери, блокери на калциевите канали или лекарства за контрол на водния и електролитен баланс.

Събития свързани с жлъчния мехур

Установено е, че степента на поява на камъни в жлъчката при лечение със SANDOSTATIN е около 15-30%. В общата популацията степента на поява е 5-20%. Затова се препоръчва ултразвуково изследване на жлъчния мехур преди лечението и на интервали от 6-12 месеца по време на лечението. Наличието на жлъчни камъни у пациенти, лекувани със SANDOSTATIN е в повечето случаи безсимптомно. Тези, които предизвикват някакви усложнения трябва да се лекуват чрез разтваряне с жлъчни киселини или оперативно. Допълнителни подробности можете да получите от представителя на притежателя на разрешението за употреба в България.

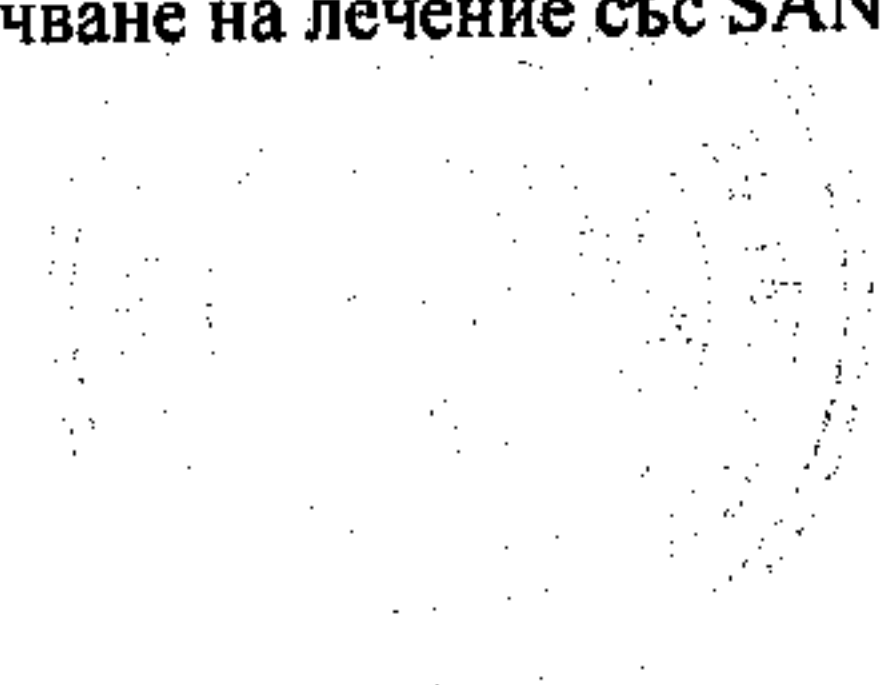
ГЕП ендокринни тумори

По време на лечение на гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори рядко може да се излезе внезапно от симптоматичен контрол със SANDOSTATIN с бърз рецидив на тежките симптоми.

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагона и инсулина, SANDOSTATIN LAR може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен пост-прандиалния глюкозен толеранс. Както е докладвано при пациенти, лекувани със Sandostatin s.c. в някои случаи, може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хронично приложение.

При пациенти с инсулиноми, octreotide може да задълбочи и увеличи времетраенето на хипогликемия, поради по-голямата си мощност при инхибиране на секрецията на GH и глюкагон в сравнение с инсулин, и защото има по-кратко инхибиторно действие върху инсулина. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно при започване на лечение със SANDOSTATIN и при



всяка промяна на дозировката. Значителните флукуации в концентрацията на кръвната захар могат вероятно да се намалят с по-малки и по-често прилагани дози.

Инсулиновите нужди на пациенти с тип I захарен диабет могат да се намалят с прилагане на SANDOSTATIN. При недиабетици и диабетици от тип II с частично запазени инсулинови резерви, приложението на SANDOSTATIN може да доведе до прандиално увеличение на гликемията. Поради това се препоръчва проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетното лечение.

Езофагеални варици

Тъй като вследствие на кръвотечения от езофагеални варици съществува повишен риск от развиване на инсулин-зависим диабет или от промяна на инсулиновите нужди у пациенти с предварително съществуващ диабет, задължително е да се проследяват съответно нивата на кръвната захар.

Реакции в мястото на приложение.

При проследяване на токсичността при плъхове в продължение на 52 седмици, главно при мъжки, е забелязана поява на саркоми в мястото на подкожно инжектиране само при най-високата дозировка (около 40 пъти над максималната доза при хора). Не са наблюдавани хиперпластични и неопластични лезии на мястото на подкожно инжектиране за период от 52 седмици при кучета. Няма данни за образуване на тумори в мястото на инжектиране при пациенти, лекувани със SANDOSTATIN в продължение на 15 години. Цялата налична информация до настоящия момент показва, че откритията при плъхове са видово специфични и нямат значение за употребата на лекарството при хора.

Хранене

Ostreotide може да промени абсорбцията на приетите с храната мазнини при някои пациенти.

При някои от пациентите на лечение с ostreotide, са наблюдавани понижени нива на витамин B₁₂, и тест на Шилинг извън нормата. При лечение със Sandostatin LAR на пациенти с анамнеза за недостиг на витамин B₁₂, се препоръчва проследяване на нивата на витамин B₁₂.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Установено е, че SANDOSTATIN намалява чревната резорбция на циклоспорин и забавя тази на симетидин.

Едновременното прилагане на ostreotide и бромокриптин увеличава наличността на бромокриптин.

Ограничени публикувани данни показват, че аналозите на SANDOSTATIN могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, метаболизиращи от цитохром P₄₅₀ ензимите, което може да се дължи на супресията на GH. Тъй като не може да се изключи такъв ефект на ostreotide, други лекарства, които главно метаболизират чрез CYP3A4 и имат по-малък терапевтичен индекс, трябва да бъдат използвани внимателно (напр. quinidine, terfenadine).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. При опита след пускане на лекарствения продукт на пазара, са съобщени данни за ограничен брой експозирани бременности при пациенти с акромегалия, като в половината от тези бременности обаче резултатът не е известен. По-голяма част от жените са подложени на прием на ostreotide по време на първия триместър от бременността в дози в интервала от 100-300 микрограма/дневно SANDOSTATIN подкожно или 20-30 mg/месечно SANDOSTATIN LAR. При приблизително две трети от случаите с известен изход жените са избрали да продължат лечението с ostreotide по време на бременността. В по-голяма част от случаите с известен изход има съобщения за нормални новородени, както и няколко случая на спонтанни аборти по време на първия триместър и няколко индуцирани аборта.

Няма случаи на вродени аномалии или малформации причинени от употребата на octreotide в случаите, които съобщават за изхода от бременността.

Проучванията при животни не показват директен или индиректен увреждащ ефект по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие, с изключение на някои преходни ретардации на физиологичния растеж (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност)

SANDOSTATIN трябва да се предписва при бременни жени само когато ползите от лечението надвишават рисковете (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Кърмене

Не е известно дали octreotide се екскретира с човешката кърма. Проучвания при животни са показали екскреция на octreotide с кърмата. По време на лечението със SANDOSTATIN пациентките не трябва да кърмят.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефект на SANDOSTATIN върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Основните нежелани реакции, свързани с прилагането на octreotide са стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, жлъчно-чернодробни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често докладваните нежелани реакции при клинични проучвания с octreotide са диария, стомашна болка, гадене, флатуленция и главоболие, холелитиаза, хипергликемия и констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна утайка, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [TSH], понижен общ T4 и понижен свободен T4), редки изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

В редки случаи гастроинтестиналните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна обструкция с прогресивно раздуване на стомаха, силна болка в епигастриума, тежест в стомаха и мускулен дефанс.

Болка или чувство на парене, изтръпване или загаряване на мястото на подкожно инжектиране, със зачервяване и подуване, продължаващо рядко повече от 15 минути. Локалният дискомфорт може да бъде намален като се остави разтвора на стайна температура преди инжектиране или като се инжектира по-малък обем по-концентриран разтвор.

Независимо че количеството на отделяните в изпражненията масти нараства, няма данни, че дълготрайната употреба на octreotide води до хранителен дефицит вследствие малабсорбция.

Появата на гастроинтестинални нежелани ефекти може да се намали, като се избягва хранене около времето за подкожно приложение на SANDOSTATIN, което означава инжектиране между храненията или при почивка в леглото.

В много редки случаи остър панкреатит е бил докладван в рамките на първите часове до дни от лечението със SANDOSTATIN s.c. и е отзвучал след преустановяване на лечението. Освен това, иницииран от холелитиаза панкреатит е бил докладван при пациенти на дългосрочна терапия със SANDOSTATIN s.c.



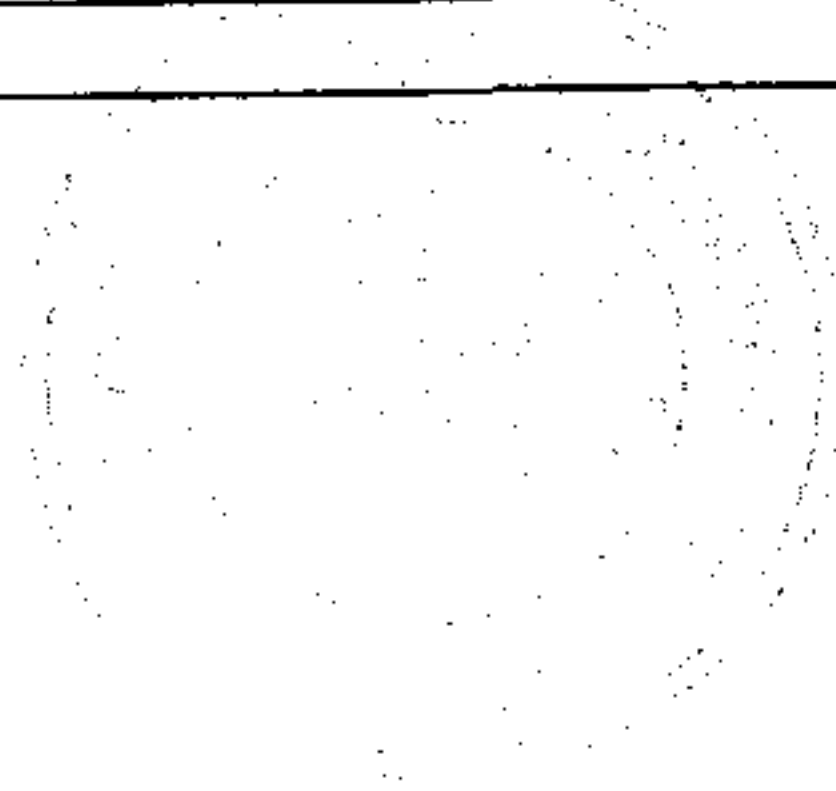
При пациентите с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, ниско напрежение, ранна реполяризация, R/S преход, ранна прогресия на R вълната, не специфични промени на ST-T вълната. Не е установена връзка между тези събития и октреотид ацетат, тъй като много от тези пациенти са с основни сърдечни заболявания (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Изброените в Таблица 1 нежелани лекарствени реакции, са събрани по време на клинични проучвания с octreotide:

Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изолирани съобщения. Във всяка група по честота, нежеланите реакции са изброени по ред на намаляване на тежестта им.

Таблица 1 Нежелани реакции съобщени в клинични проучвания

Гастроинтестинални нарушения	
Много чести:	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция.
Чести:	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, редки изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията.
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност
Ендокринни нарушения	
Чести:	Хипотиреоидизъм, тиреоидна дисфункция (напр. понижен TSH, понижен общ T4, и понижен свободен T4).
Хепатобиларни нарушения	
Много чести:	Холелитиаза.
Чести:	Холецистит, билиарна утайка, хипербилирубинемия.
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Хипергликемия.
Чести:	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия.
Нечести:	Дехидратация
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Много чести:	Болка локализирана на мястото на инжектиране.
Изследвания	
Чести:	Повишени стойности на трансaminaзите.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Сърбеж, обрив, алопеция.
Дихателни нарушения	
Чести:	Диспнея.
Сърдечни нарушения	
Чести:	Брадикардия
Нечести:	Тахикардия.



Пост-маркетингови проучвания.

Описаните в Таблица 2 спонтанно съобщени нежелани лекарствени реакции, са съобщени доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определи честотата или причинно-следствените връзки с употребата на лекарството.

Таблица-2 Нежелани лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения

Имунни нарушения Анафилаксия, алергия/реакции на свръхчувствителност.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Уртикария.
Хепатобилиарни нарушения Остър панкреатит, остър хепатит без холестаза, холестатичен хепатит. Холестаза, иктер, холестатичен иктер.
Сърдечни нарушения Аритмии.
Изследвания Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на гама глутамил трансферазата.

4.9. Предозиране

Има съобщения за ограничен брой на случайно предозиране със SANDOSTATIN при възрастни и деца. При възрастни дозите са в интервала от 2 400 до 6 000 микрограма/дневно octreotide, прилаган чрез продължителна инфузия (100-250 микрограма/час) или подкожно (1 500 микрограма три пъти дневно). Съобщените нежелани реакции са аритмия, хипотония, сърдечен арест, мозъчна хипоксия, панкреатит, стеатозен хепатит, диария, слабост, летаргия, загуба на тегло, хепатомегалия и лактатна ацидоза.

При деца дозите са в интервала от 50 – 3 000 микрограма/дневно приложени чрез продължителна инфузия (2,5-500 микрограма/час) или подкожно (50-100 микрограма). Единствената съобщена нежелана реакция е лека хипергликемия.

Няма съобщения за неочаквани нежелани реакции при пациенти с карцином, които получават SANDOSTATIN в дози от 3 000-30 000 микрограма/дневно в отделни подкожни дози.

Лечение

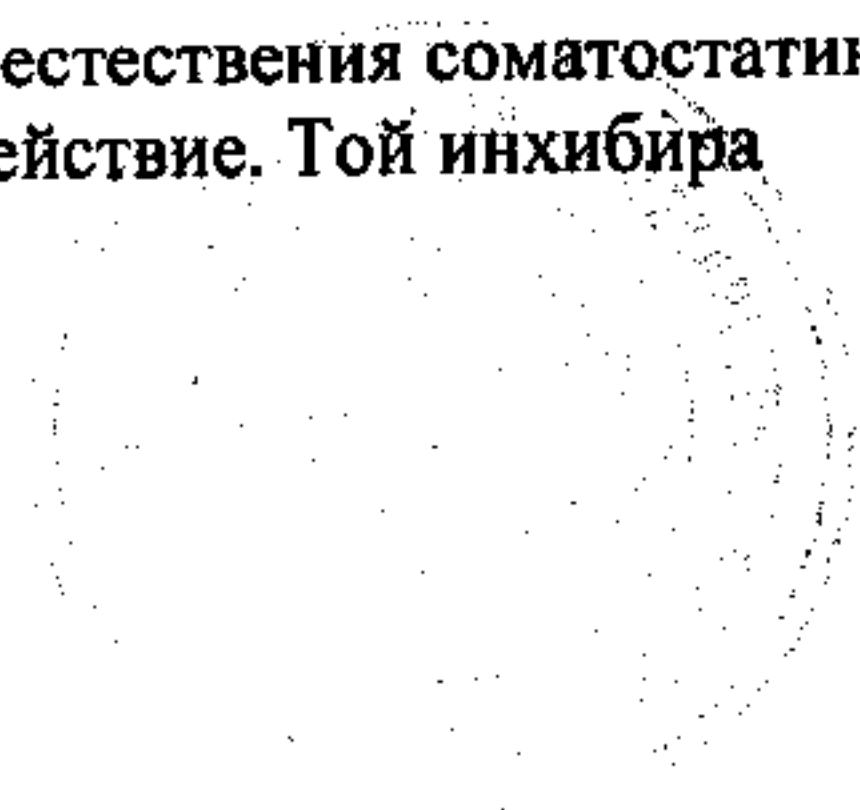
Лечението при предозиране е симптоматично.

5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: Антирастежен хормон (АТС код – H01CB02)

Octreotide представлява синтетично октапептидно производно на естествения соматостатин със сходни фармакологични свойства, но със значително удължено действие. Той инхибира



патологично повишената секреция на растежния хормон (GH) и продукцията на пептиди и серотонин в гастро-ентеро-панкреасната (GEP) ендокринна система.

При животни *octreotide* е по-мощен инхибитор на освобождаването на GH, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за потискане на GH и глюкагон.

Установено е, че при здрави хора SANDOSTATIN инхибира

- освобождаването на GH, стимулирано от аргинин и хипогликемията, индуцирана от физическо натоварване или инсулин
- пост-прандиалното освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди от GEP системата и аргинин-стимулираното освобождаване на инсулин и глюкагон
- тиреотропин-рилизинг хормон (TRH)-стимулираното освобождаване на тиреостимулиращ хормон (TSH)

За разлика от соматостатин, *octreotide* инхибира секрецията на GH преимуществено пред тази на инсулин и неговото прилагане не е последвано от хиперсекреция на хормони по типа на обратната връзка (напр. GH при пациенти с акромегалия)

При пациенти с акромегалия SANDOSTATIN намалява плазмените нива на GH и IGF-1. При до 90 % от случаите се наблюдава редуция на GH (с 50% и повече) и при около половината от случаите може да се постигне редуция на серумния GH до < 5 ng/ml. При повечето пациенти SANDOSTATIN намалява значително клиничните симптоми на заболяването като главоболие, оток на кожата и меките тъкани, хиперхидроза, артралгия и парестезия. При пациенти с голям аденом на хипофизата, лечението със SANDOSTATIN може да доведе до намаляване на туморната маса.

При пациенти с функционални тумори на GEP системата SANDOSTATIN променя голям брой клинични признаци, поради разнообразните си ендокринни действия. Наблюдава се подобрене и симптоматично повлияване при пациенти, които все още имат оплаквания, свързани с тумора, независимо от предишното лечение, включително операция, емболизация на чернодробната артерия и различни видове химиотерапия, напр. стрептозотоцин и 5-флуорурацил.

Ефектите на SANDOSTATIN при различни видове тумори са както следва:

Карциноидни тумори: Приложението на SANDOSTATIN може да доведе до подобряване на симптомите, особено зачервяването и диарията. В много случаи това се съпровожда със спад на плазменния серотонин и намалена уринна екскреция на 5-хидроксииндол-оцетната киселина.

VIPоми: Биохимичната характеристика на тези тумори представлява хиперпродукция на вазоактивен интестинален пептид (VIP). В повечето случаи приложението на SANDOSTATIN води до облекчаване на тежката секреторна диария, типична за тези състояния, с последващо подобряване на качеството на живот. Това е свързано с нормализирането на асоциираните електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, което позволява прекъсване на ентералните и парентералните течности и допълнителното приложение на електролити. При някои пациенти компютърната томография показва забавяне или спиране на прогресията на тумора или дори намаляване на размера, особено при чернодробни метастази. Клиничното подобрене обикновено се съпровожда с намаляване на плазмените нива на VIP, като те могат да се върнат в нормалните граници.

Глюкагономи: Приложението на SANDOSTATIN в повечето случаи води до значително подобрене на некролитичния мигриращ обрив, който е характерен за състоянието. Действието на SANDOSTATIN върху захарния диабет в лека форма, който се наблюдава често, по принцип не води до редуция на инсулиновите нужди или оралните противодиабетни средства. Той подобрява диарията и по този начин нарушеното нарастване на тегло при тези пациенти. Въпреки че приложението на SANDOSTATIN често води до непосредствено намаление на плазмените нива на

глюкагон, то този спад не се поддържа при дълготрайна употреба, независимо от запазеното симптоматично подобрене.

Гастриноми/синдром на Zollinger-Ellison: Въпреки че терапията с инхибитори на протонната помпа и H₂ рецепторни блокери контролира рецидивиращите пептични язви, които се появяват при хронична гастрин-индуцирана хиперсекреция на стомашен сок, този контрол може да бъде недостатъчен. Диарията също може да бъде постоянен симптом, който не се облекчава от това лечение. Самостоятелното приложение на SANDOSTATIN или в комбинация с инхибитори на протонната помпа и H₂ рецепторни антагонисти може да намали хиперсекрецията на стомашен сок и да подобри симптомите, включително диария. Могат да се облекчат също и други симптоми, които вероятно се дължат на пептидната продукция на тумора, напр. зачервяване. При някои пациенти спада плазменото ниво на гастрин.

Инсулиноми: Приложението на SANDOSTATIN води до намаляване на циркулиращия имунореактивен инсулин, което може да трае кратко време (около 2 часа). При пациенти с операбилни тумори SANDOSTATIN може да помогне за запазване и поддържане на предоперативна нормогликемия. При пациенти с неоперабилни доброкачествени или злокачествени тумори гликемичният контрол може да се подобри без едновременно поддържане на намалено ниво на циркулиращия инсулин.

GRFоми: Тези редки тумори се характеризират с продукция на GH релизинг фактор (GRF) самостоятелно или в комбинация с други активни пептиди. SANDOSTATIN намалява признаците и симптомите на произтичащата от това акромегалия. Това се дължи вероятно на инхибиране на GHF и секрецията на GH и може да последва намаление на уголемената хипофиза.

При пациенти със свързани със СПИН рефрактерни диарии, SANDOSTATIN контролира частично или цялостно изхожданията при около една трета от пациентите с диария, която не се повлиява от стандартните противоифекциозни и/или противодиарийни лекарства.

При пациенти, на които предстои операция на панкреаса, пери- и постоперативното приложение на SANDOSTATIN намалява появата на типични следоперативни усложнения (напр. панкреатична фистула, абсцес и последващ сепсис, следоперативен остър панкреатит).

При пациенти с кървящи езофагеални варици при чернодробна цироза приложението на SANDOSTATIN в комбинация със специфично лечение (напр. склеротерапия) се свързва с подобър контрол на кървенето и ранните рецидиви, намаляване на необходимостта от вливания и подобряване на 5-дневната преживяемост. Въпреки че не е изяснен напълно точния начин на действие на SANDOSTATIN, се предполага, че той намалява спланхниковия кръвоток чрез инхибиране на вазоактивни хормони (напр. VIP, глюкагон).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожна инжекция SANDOSTATIN се резорбира бързо и цялостно. Пикови плазмени концентрации се достигат след 30 минути.

Разпределение

Обемът на разпределение е 0.27 l/kg и тоталният клирънс 160 ml/min. Свързването с плазмени протеини достига 65%. Количеството SANDOSTATIN, свързано с кръвните клетки е незначително.

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране след подкожно приложение е 100 мин. След венозно приложение елиминирането е двуфазно с полуживоти от 10 и 90 минути. Повечето от пептидите се елиминират чрез изпражненията, а приблизително 32% се екскретират непроменени в урината.

Особени популации пациенти

Нарушената бъбречна функция не повлиява областта под кръвната концентрационна крива (AUC) към *octreotide*, приложен подкожно.

Капацитетът на елиминиране може да бъде редуциран при пациенти с чернодробна цироза, но не и при пациенти със затлъстяване на черния дроб.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания на остра токсичност на *octreotide* при мишки показват, че при венозно приложение LD_{50} е 72 mg/kg, а при подкожно приложение е 470 mg/kg. При плъхове LD_{50} е определена на 18 mg/kg. *Octreotide* ацетат е понасян добре от кучета под формата на венозен болус при прилагане на доза до 1 mg/kg.

Токсичност при многократни въвеждания

26-седмично изследване на токсичността, проведено с кучета при дози до 0.5 mg/kg два пъти дневно, показва прогресивни изменения на ацидофилните пролактин-съдържащи клетки в хипофизата. По-нататъшни изследвания показват, че те са в рамките на физиологичния обхват, очевидно без връзка с екзогенно-приложения соматостатин. Няма забележими изменения в плазмените нива на хормоните. Женски маймуни Rhesus, получили същите дози от 0.5 mg/kg два пъти дневно за 3 седмици, не развиват промени в хипофизата и нямат изменения в базалните нива на плазмените GH, пролактин или глюкоза.

Помощните вещества с кисел характер водят до възпаление и фиброплазия при повтарящи се подкожни инжекции у плъхове, но няма данни, че *octreotide acetate* причинява реакции на свръхчувствителност от забавен тип, когато е инжектиран интрадермално при морски свинчета в 0.1% p-p в 0.9% физиологичен разтвор.

Мутагенност

При проведени *in vitro* опити върху валидирани клетъчни тест-системи от бактерии и бозайници, подкожната апликация на *octreotide* и/или неговите метаболити не е показала мутагенен потенциал. Само при високи цитотоксични концентрации, при *in vitro* опити с клетки на Китайски хамстери V79 е била отбелязана повишена честота на хромозомни промени. При *in vitro* опити с човешки лимфоцити обаче, *octreotide* ацетат не е довел до повишение на хромозомните аберации. При опити *in vivo* не е установена кластогенна активност в костния мозък на мишки, третирани с *octreotide* венозно (микронуклеарен тест) и не е била наблюдавана генотоксичност у мъжки мишки при провеждането на тест за възстановяване на ДНК в главичките на сперматозоиди. При провеждането на валидирано *in vitro* изследване при бактерии, микросферите не са показали мутагенен потенциал.

Канцерогенност/хронична токсичност

В проучвания с плъхове, на които е бил инжектиран подкожно *octreotide acetate* в дневна доза до 1.25 mg/kg предимно у някои мъжки животни е била установена появата на фибросаркоми в мястото на инжектиране на 52-та, 104-та и 113/116-та седмици. Локални тумори са се появили и у контролните животни, поради което развитието им може да бъде обяснено с фиброплазията, предизвикана от продължителния дразнещ ефект в мястото на инжектиране, подсилен от носителя – млечна киселина/манитол. Тази неспецифична тъканна реакция е била характерна само за плъховете. Подобни неопластични промени не са били установени нито при мишки, третирани с дневни дози *octreotide* подкожно до 2 mg/kg в продължение на 98 седмици, нито при кучета, третирани с дневни подкожни дози на *octreotide* в продължение на 52 седмици.

При 116-седмично проучване на канцерогенността у плъхове, на които е бил прилаган *octreotide* подкожно, е била установена появата на ендометриални аденокарциноми, чиято честота на поява е

достигнала статистически значимо ниво при най-високите дози от 1.25 mg/kg дневно. Тази находка е била придружена от повишена честота на ендометрит, намален брой на яйчниковите жълти тела, понижена честота на поява на аденоми на млечната жлеза и наличието на жлезиста и луменална дилатация на матката, сочещи наличие на хормонален дисбаланс. Наличната информация ясно показва, че появата на ендокринно-медиирани тумори при плъхове е специфична за вида и не е от значение при хората.

Репродуктивност

При прилагането на подкожни дози до 1 mg/kg дневно у женски плъхове не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на фертилитета, както и при пре-, пери- и постнаталното развитие на потомството. Наблюдаваното известно забавяне на растежа при кученца е било преходно и се дължи на инхибирането на секрецията на растежен хормон, дължащо се на силната фармакодинамична активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Млечна киселина, манитол, натриев хидрогенкарбонат и вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Ostreotide acetate не е стабилен в разтвори за тотално парентерално хранене (TNP – разтвори).

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранявайте контейнера във външната картонена опаковка.

При продължително съхранение SANDOSTATIN ампули трябва да се съхраняват при 2 – 8°C. Да не се замразяват.

При ежедневна употреба могат да се съхраняват при температура под 30°C за не повече от 2 седмици.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Опаковка

Ампули от безцветно стъкло x 5

6.6. Инструкции за употреба

Подкожно приложение

Пациенти, които сами ще инжектират подкожно лекарството трябва да получат точни указания от лекаря или медицинската сестра.

За да се избегнат локални реакции, разтворът трябва да е със стайна температура преди инжектирането. Трябва да се избягват многократни инжекции през малки интервали на едно и също място на инжектиране.

Ампулите трябва да се отварят непосредствено преди инжектирането и всяко неизползвано количество да се изхвърля.

Интравенозна инфузия

Лекарствата за парентерална употреба трябва да се проверяват преди инжектиране за промяна на цвета и наличието на частички в разтвора.

SANDOSTATIN® (octreotide ацетат) е физически и химически стабилен 24 часа в стерилни физиологични разтвори или стерилни разтвори на декстроза (глюкоза) 5% във вода. Тъй като SANDOSTATIN® може да повлияе глюкозната хомеостаза, се препоръчва да се използва физиологичен разтвор вместо разтвор на декстроза. Разредените разтвори са физически и химически стабилни поне 24 часа при температура под 25°C. От физиологична гледна точка се препоръчва разреденият разтвор да се използва веднага. Ако разтворът, не се използва веднага за съхранението му преди употреба е отговорен пациента и съхранението трябва да бъде при температура от 2 до 8°C. Преди прилагането му, разтворът трябва да има стайна температура.

Общото време за разтваряне, разреждане с разтворител, съхранение в хладилник и крайно приложение не трябва да превишава 24 часа.

Когато SANDOSTATIN® трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, съдържанието на 0,5 mg ампула нормално се разрежда в 60 ml физиологичен разтвор и полученият разтвор трябва да се приложи посредством инфузионна помпа. Това може да се повтори толкова пъти, колкото е необходимо, докато се достигне предписаната продължителност на лечението. Сандостатин също така може да бъде вливан в по-ниски концентрации.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. Номер на разрешението за употреба:

20000349

9. Дата на първото разрешение за употреба в България:

29.11.1994 г.

10. Дата на последната редакция на текста:

19.09.2007 г.

