



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Somatostatin-Eumedica 3 mg powder and solvent for solution for infusion
Соматостатин-Eumedica 3 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Соматостатин-Eumedica 3 mg съдържа активно вещество соматостатин ацетат хидрат, еквивалентно на соматостатин (somatostatin) 3 mg.

Всяка ампула с разтворител съдържа натриев хлорид 9 mg и вода за инжекции до 1 ml
След разтваряне крайната концентрация на получения разтвор е 3 mg/ml.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Външен вид:

Прах: бял прах, получен при сушене чрез замръзване.

Разтвор: прозрачна и безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Соматостатин-Eumedica се прилага при възрастни за:

- Лечение на остри стомашно-чревни кръвоизливи, в резултат на стомашна или дуоденална язва, хеморагични гастрити и кървене от варици на хранопровода, установени само на базата на клиничната картина или доказани ендоскопски.
- Лечение на чревни фистули и фистули на панкреаса.
- Симптоматично лечение на свръхсекретиращи ендокринни тумори на стомашно-чревния тракт.
- Профилактика на усложненията след операция на панкреаса или ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография (ERCP).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Поради краткото време на полуживот от 1 до 2 минути, Соматостатин-Eumedica трябва да се прилага като продължителна интравенозна инфузия. Соматостатин-Eumedica трябва да се разтваря непосредствено преди употреба с една ампула от 1 ml разтвор на натриев хлорид (0,9%) за парентерално приложение.

Възрастни:

Препоръчаната доза е 3,5 µg/kg телесно тегло/час или обикновено 6 mg/24 часа за пациент с тегло 75 kg, прилагана като продължителна интравенозна инфузия от 250 µg/час. Времето за инфузия на соматостатин трябва да бъде 12 или 24 часа (съответно за 3 mg и 6 mg).



Пациенти в старческа възраст:

Индивидуализиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с тежко бъбречно увреждане (вж. по-долу пациенти с бъбречно увреждане).

Деца и юноши:

Не са проведени необходимите клинични проучвания, установяващи безопасността и ефикасността на Соматостатин-Eumedica при деца и юноши. По тази причина, употребата при тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min):

Дозата трябва да бъде намалена до 1,75 $\mu\text{g/kg/час}$ под формата на продължителна инфузия и 1,75 $\mu\text{g/kg}$ като болус доза.

Пациенти с увреждане на черния дроб:

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти единствено с увреждане на черния дроб.

Необходимо е внимателно проследяване на пациентите след края на лечението.

Лечение на гастро-интестинални хеморагии:

Прилагането на Соматостатин-Eumedica трябва да започне преди ендоскопското изследване, възможно най-бързо след първите симптоми на кървене и да продължи 5 дни, като минималната продължителност на лечение е 48 часа. Като допълнение, веднага след началото на продължителната инфузия се прилагат 3,5 $\mu\text{g/kg}$ телесна маса (един флакон Соматостатин-Eumedica 0,25 mg за пациент с тегло 75 kg), под формата на болус инжекция и още една болус доза 1 минута преди ендоскопията. Болус дозите се въвеждат бавно (за не по-малко от 1 минута). След ендоскопия, същата болус инжекция се прилага при пациенти с признаци на кървене.

Лечение на фистули или свръхсекретиращи ендокринни тумори:

Не е необходимо прилагане на болус инжекция. Зарастването на фистулите при повечето пациенти може да се очаква в рамките на 7 до 14 дни, независимо че е възможен по-дълъг (или по-кратък) период. За да се избегне възможен ребаунд ефект след зарастването на фистулата, през следващите 48 часа трябва да се приложи половината от дозата.

Преди употреба прахът за приготвяне на инфузионен разтвор се разтваря в приложения разтворител (по описания начин) и се инжектира в инфузионния разтвор преди приложението му.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към соматостатин или към негови производни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Соматостатин-Eumedica е предназначен за болнично приложение.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), дозата трябва да бъде намалена наполовина от препоръчаната доза.

Пациентите, лекувани със Соматостатин-Eumedica трябва да бъдат под строго лекарско наблюдение. Болус дозите трябва да се въвеждат бавно, за не по-малко от 1 минута. Инфузията



трябва да се извършва продължително. В началото на инфузията може да настъпи хипогликемия, последвана от повишаване на кръвната захар в следващите 2-3 часа, в резултат на промяна в равновесието между противоположно действащите хормони инсулин и глюкагон. Ето защо е необходимо измерване на кръвната захар на всеки 4 до 6 часа.

Повишено внимание е необходимо в случай на едновременно приложение на захар под всякаква форма (вж. Взаимодействия). Едновременното приложение на Соматостатин-Eumedica с различни захари (разтвори на глюкоза или фруктоза или изцяло парентерално хранене) може да предизвика нарушения в гликемичния контрол и се препоръчва наблюдение на нивата на кръвната захар. Може да се наложи прилагане на инсулин.

Соматостатин може да доведе до следните фармакодинамични сърдечно-съдови ефекти: преходна системна хипертензия, преходно намаляване на сърдечния капацитет, повишаване на белодробното артериално налягане, повишаване на централното венозно налягане, системна хипотония, брадикардия, AV-блок.

Необходимо е проследяване на жизнените показатели в началото на прилагането на соматостатин, особено след болус инжекцията. Необходимо е особено внимание при пациенти със сърдечно-съдови нарушения и такива с анамнеза за сърдечна аритмия, при които посочените сърдечно-съдови ефекти не могат да се компенсират.

Тъй като по време на лечението със Соматостатин-Eumedica може да се наблюдава понижаване на гломерулната филтрация, отделянето на урината и нивата на натрий в кръвта, се препоръчва редовен контрол на бъбречната функция и плазмените нива на електролитите.

Соматостатин-Eumedica предизвиква потискане на чревната абсорбция на определени храни, както и секрецията на някои гастро-интестинални хормони. Рязкото прекъсване на инфузията може да предизвика ребаунд ефект, особено при пациенти, лекувани за фистули. Ето защо след зарастване на фистулата, през следващите 48 часа е необходимо прилагане на половината от определената доза, с цел избягване на евентуален ребаунд ефект.

След прекъсване на лечението е необходимо проследяване ефекта на соматостатин върху жизнените показатели, кръвната захар и гломерулната филтрация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради широкия спектър на фармакодинамични ефекти на соматостатин върху множество регулаторни системи, са възможни множество фармакодинамични взаимодействия.

Наблюдаваните клиничнозначими фармакодинамични взаимодействия с лекарства, които също имат ефект върху регулацията на кръвната захар, плазмените нива на ренина и артериалното кръвно налягане показват, че Соматостатин-Eumedica може да промени ефекта на тези лекарства или тези параметри.

Едновременното приложение на различни захари (разтвори на глюкоза или фруктоза или при изцяло парентерално хранене) може да предизвика нарушения в гликемичния контрол и се препоръчва наблюдение на нивата на кръвната захар. Може да се наложи прилагане на инсулин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:



Няма достатъчно данни за употребата на Соматостатин-Eumedica при бременни жени. Не са провеждани проучвания върху репродуктивността при животни. Соматостатин-Eumedica не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случаите на категорична необходимост.

Кърмене:

Соматостатин-Eumedica не трябва да се прилага по време на кърмене.

Не са съобщавани проучвания свързани с фармакокинетиката на соматостатин по време на бременността или кърменето при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са приложими.

Поради начина на приложение (болнична обстановка) се изключва възможността за шофиране или работа с машини по време на лечение със Соматостатин-Eumedica.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Спонтанно съобщени са следните нежелани реакции:

Сърдечни нарушения: AV-блок, брадикардия; аритмия, камерна екстрасистолия.

Стомашно-чревни нарушения: болка в корема, диария, гадене, повръщане.

Нарушения на метаболизма: хипергликемия, хипогликемия.

Съдови нарушения: хипертония, хипотония, горещи вълни.

Рязкото прекъсване на перфузията може да предизвика ребаунд ефект, особено при пациенти с фистули.

4.9 Предозиране

а) Симптоми

Съобщените случаи на предозиране със соматостатин не показват някакво допълнително вредно въздействие, освен нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при препоръчаните дози.

б) Мерки при предозиране

В случай на предозиране със соматостатин се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар, сърдечно-съдовите параметри, бъбречната функция и плазмените електролити.

След прекъсване на инфузията на соматостатин, прилаган в терапевтични дози, времето на полуживот в кръвта е около 2 минути.

Лечението при предозиране е симптоматично, не е известен специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хипоталамусен хормон – подтискащ растежа хормон, АТС код: H01CB01.

Естественят соматостатин е цикличен олигопептид, съставен от 14-аминокиселини. Той първоначално е изолиран от животински хипоталамус, но по-късно е открит в епителните клетки и



нервните влакна на цялата храносмилателна система. Соматостатин-Eumedica представлява синтетичен полипептид, идентичен на естественият хормон.

Соматостатин-14 се свързва към всички 5 вида рецептори.

Соматостатин участва както в регулацията на ендокринната, така и в регулацията на екзокринната секреция и гастроинтестиналния мотилитет. Прилаган във фармакологични дози, соматостатин инхибира гастроинтестиналната функция и мотилитета, както и секрецията, и намалява притока на кръв в коремната област.

Болус инжекция от 250 µg соматостатин предизвиква бързо намаляване на налягането в езофагеалните варици при пациенти с цироза, което се проявява по-силно от намаляването получено при продължителна инфузия. Продължителната инфузия на соматостатин има постоянен ефект по отношение на понижаване на налягането в езофагеалните варици при тези пациенти.

Соматостатин може да повлияе върху регулацията на хомеостазата. Наблюдавани са циркулиращи тромбоцитни агрегати при диабетици, изискващи инсулиново лечение и лекувани със соматостатин.

5.2 Фармакокинетични свойства

а) Въведение

Соматостатин е напълно разтворимо съединение. Поради пептидната структура и поради краткия плазмен полуживот, соматостатин трябва да се прилага като продължителна интравенозна инфузия. Въпреки, че хроничната чернодробна недостатъчност не показва влияние върху метаболитния клирънс, дозозависимо намаление на клирънса се наблюдава при пациенти в крайна степен на бъбречна недостатъчност. Известно е, че соматостатин бързо се превръща в равностойния, тясно свързан продукт [des-ALA¹]-соматостатин.

б) Общи свойства на активното вещество при приложението на лекарствения продукт след пускането му на пазара

- **Абсорбция:**

Тъй като съединението е пептид, то се прилага единствено интравенозно, затова абсорбцията и бионаличността могат да се приемат за 100%.

При продължителна инфузия плато ефектът се постига в рамките на 15 минути. Средните нива зависят от скоростта на инфузията и варират между 300 и 3000 pg/ml, при приложение на обичайно препоръчаната доза (250 µg/час).

Съобщено е, че след подкожна болус инжекция, C_{max} настъпва 5 минути след приложението му и води до по-ниски плазмени нива на соматостатин отколкото същата доза, приложена интравенозно.

- **Разпределение:**

Преминаването от плазмата към големите телесни тъкани – мускулите, кожата и червата е бързо. След това непроменения соматостатин бавно се освобождава от екстраваскуларните депа (вероятно относително свободен от протеолитичните ензими) в плазмата. Соматостатин е относително защитен от протеолитично разграждане след свързването му с плазмените протеини, което се намесва с неговото радиоимунологично определяне.

- **Биотрансформация:**

Известно е, че соматостатин бързо се превръща в тясно свързания продукт [des-ALA¹]-соматостатин, който е равностоен с предшестващото съединение в няколко биологични системи



(инхибиране на отделянето на инсулин, глюкагон и растежен хормон). За 2 минути се извършва 40% трансформация до [des-ALA¹]-соматостатин.

Въпреки, че черния дроб не е основния орган за клирънс на соматостатин, бъбреците може да участват в метаболитния клирънс.

- **Елиминиране:**

Екзогенно приложения соматостатин бързо се отделя от плазмата. Времето на полуживот на соматостатин в кръвта при здрави доброволци е около 2 минути (1,1 до 3 минути), ако основното ниво от 10-35 pg/ml е достигнато. Извън тези обстоятелства метаболитният клирънс е около 2000 ml/min.

Клирънсът не се повлиява при пациенти нито с компенсирана цироза, нито с диабет тип II. В краен стадий на хронична бъбречна недостатъчност се наблюдава дозозависимо намаление на клирънса. Няма достатъчно данни за отделянето. Тъй като е естествен пептид, нормално е отделянето да следва обичайния протеиновия пад.

в) **Особености при пациенти**

- **Бъбречно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\leq 10\text{ml/min}$) метаболитния клирънс е понижен, а равновесните плазмени нива са удвоени.

- **Хронична чернодробна недостатъчност**

Хроничните чернодробни заболявания не повлияват значително метаболитния клирънс на соматостатин.

- **Диабет**

Кинетиките са подобни при непрекомерно пълни, инсулиннезависими диабетици и при здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

- Максималната нелетална доза, приложена интравенозно при мишки, е 26,4 mg/kg при мъжки и/или женски екземпляри. Тези данни трябва да бъдат сравнени с болусна инжекция на 250 μg Соматостатин-Eumedica при хора, което съответства на 3,5 $\mu\text{g/kg}$, т.е. 10 000 пъти по-малка от максималната нелетална доза при мишки.
- Максималната нелетална доза, приложена интравенозно при плъхове, е 10 mg/kg при мъжки и/или женски екземпляри.
- Пълното възстановяване на преживелите животни (мишки и плъхове) настъпва 24 часа след приложението и смъртни случаи по-късно не са наблюдавани.

Подостра токсичност

Наблюдавана е минимална токсичност при плъхове след продължителна интравенозна инфузия на Соматостатин-Eumedica за 4 седмици. Леко по-ниското нарастване на телесното тегло е единствения резултат, наблюдаван при мъжки плъхове, достигайки само 11% при най-високата приложена доза 1,8 mg/kg/ден. Няма ефекти при приложението на 1,8 mg/kg/ден при женски плъхове, както и 1,2 mg/kg/ден при мъжки и женски цингомолгус маймуни. Плазмените концентрации на нетоксични нива е от 86 до 865 пъти по-висока, отколкото терапевтичните плазмени нива при човек.

Тестове за генотоксичност

Тестовите не показват мутагенен или кластогенен потенциал на съединението.



Проучвания за репродуктивност

Не са провеждани такива проучвания, защото Соматостатин-Eumedica не е предназначен за приложение при бременни или кърмещи жени. Соматостатин притежава странични ефекти върху поведението на подрастващите плъхове. Липсват странични реакции на мъжките и женски репродуктивни органи при плъхове и маймуни след 4 седмици продължителна инфузия. Ефектите на соматостатин върху гонадотропните клетки в хипоталамуса на плъхове и върху яйчиците след 5-дневно проучване са докладвани в литературата. Инхибирането главно на LH-продуциращите клетки, инхибирането на фоликулогенезата и повишения брой атретични фоликули са наблюдавани след 5-дневно приложение на 400 mg/kg/ден.

Карциногенност

Не са били проведени проучвания, тъй като Соматостатин-Eumedica не е предназначен за приложение за дълги периоди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Соматостатин-Eumedica прах за инфузионен разтвор не съдържа помощни вещества. Разтворителят съдържа натриев хлорид и вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Соматостатин-Eumedica не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен тези, изброени в точки 6.4 и 6.6.

6.3 Срок на годност

Соматостатин-Eumedica в оригинална опаковка: 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 25°C.

Разтворът на Соматостатин-Eumedica 3 mg в 1 ml натриев хлорид (0,9%) за парентерално приложение е химически и физически стабилен за 72 часа при неконтролирана температура.

Разтворът на Соматостатин-Eumedica 3 mg в 1000 ml или 500 ml натриев хлорид (0,9%) за парентерално приложение е химически и физически стабилен за 48 часа при неконтролирана температура.

Разтворът на Соматостатин-Eumedica 3 mg в 50 ml натриев хлорид (0,9%) за парентерално приложение, поставен в пластмасова спринцовка, свързана с PVC помпа за контролирано отделяне, е химически и физически стабилен за 48 часа при неконтролирана температура.

Разтворът на Соматостатин-Eumedica 3 mg в разтвор на глюкоза (5 или 10%) или разтвор на фруктоза (40%) е химически и физически стабилен за 48 часа при неконтролирана температура



От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор на соматостатин трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, продължителността на съхранение и условията са съответно не по-дълго от 24 часа при температура 2-8°C, освен в случаите, когато разтворът не се съхранява при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Данни за опаковката

Прах за инфузионен разтвор, поставен във флакон от безцветно стъкло (клас I, Ph. Eur.), затворен с гумена запушалка от бромобутил за продукти, получени след сушене чрез замръзване, за парентерално приложение (Ph. Eur.), запечатан с капачка.
Флакон с единична доза.

Разтворителят е поставен в безцветни стъклени ампули (клас I, Ph. Eur.).
Всяка опаковка съдържа: 1 флакон и 1 ампула в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eumedica SA
Avenue Winston Churchill 67
1180 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020757

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 2002
Дата на последно подновяване: 15 октомври 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2009

