

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

### SOMATOSTATIN-UCB®

#### 1. Търговско име на лекарствения продукт

**SOMATOSTATIN-UCB®**  
/Соматостатин -UCB/

#### 2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон Somatostatin-ucb 3 mg съдържа хидратиран соматостатин ацетат, съответстващ на 3 mg somatostatin под формата на свободна безводна основа. Всеки флакон с прах е снабден с една ампула разтворител, съдържаща 1 ml 0,9% NaCl за парентерално приложение.

Крайната концентрация на готовия разтвор е 3 mg/ml.

#### 3. Лекарствена форма

За формата от 3 mg:  
Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

#### 4. Клинични данни

##### 4.1 Показания

- 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 употреба

Поради краткото време на полу-елиминиране - 1 до 2 минути - Somatostatin-ucb трябва да се прилага като продължителна интратравенозна инфузия.

Somatostatin-ucb трябва да се разтваря непосредствено преди употреба с една ампула от 1 ml 0.9% NaCl за парентерално приложение.

Препоръчаната доза е 3.5 mcg/kg телесно тегло/час, или обикновено 6 mg/24 часа за пациент с тегло 75 kg, прилагана като продължителна интравенозна инфузия от 250 mcg/час. Времето за инфузия трябва да бъде 12 или 24 часа (съответно за 3 mg и 6 mg).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-6016/20.08.02

627/16-07-02 *[Signature]*



При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), дозата трябва да бъде намалена на  $1,75 \mu\text{g/kg/час}$  под формата на продължителна инфузия и  $1,75 \mu\text{g/kg}$  като болус доза.

Необходимо е внимателно проследяване на пациентите след края на лечението.

*Лечение на гастро-интестинални хемораги:* Прилагането на Somatostatin-ucb 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 Somatostatin-ucb  $0.25 \text{ mg}$  за пациент с тегло  $75 \text{ kg}$ ), под формата на болус инжекция и още една болус доза една минута преди ендоскопията. Болус дозите се въвеждат бавно (за не по-малко от 1 минута). След ендоскопията при пациенти с признаци на кървене се прилага същата болус инжекция.

*Лечение на фистули или свръхсекретиращи ендокринни тумори:* Не е необходимо прилагане на болус инжекция. При повечето пациенти зарастването на фистулите може да се очаква в рамките на 7 до 14 дни, независимо че е възможен и по-дълъг (или по-кратък) период. За да се избегне възможен ребаунд ефект, след затваряне на фистулата през следващите 48 часа трябва да се приложи само половината от дозата.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към соматостатин или негови аналози.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Somatostatin – ucb е предназначен за болнично приложение.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), дозата трябва да бъде намалена на половина от препоръчаната доза.

Пациентите, лекувани със Somatostatin–ucb трябва да бъдат под стриктно лекарско наблюдение. Инфузията трябва да се извършва продължително. В началото на инфузията може да настъпи хипогликемия, последвана от увеличение 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.

Едновременното прилагането на Somatostatin–ucb с някакви форми на захар (разтвори на глюкоза или фруктоза, пълно парентерално хранене) може да доведе до нарушения в гликемичния контрол и изисква често мониториране на кръвната захар. Може да се наложи прилагането на инсулин.

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



Ето защо е необходимо 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 кардиоваскуларни ефекти няма да може да се компенсират.

Тъй като по време на лечението със соматостатин 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.

Somatostatin-usb предизвиква подтискане на чревната абсорбция на определени храни 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. Лекарствени и други взаимодействия**

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

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

Едновременното прилагането с някакви форми на захар (разтвори на глюкоза или фруктоза, пълно парентерално хранене) може да доведе до нарушения в гликемичния контрол и изисква често мониториране на кръвната захар.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма клинични данни за приложението на соматостатин при бременни. Не са провеждани проучвания върху репродуктивността при животни. Не е известен потенциалния риск при хора. Соматостатин не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост.

Соматостатин не трябва да се прилага по време на кърмене. В случай на лечение със соматостатин кърменето трябва да се спре.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Поради начина на прилагане (болнична обстановка) се изключва възможността за шофиране или работа с машини по време на лечение с лекарствения продукт.



#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Според класификацията на MedDRA са докладвани следните нежелани лекарствени реакции:

##### ***Сърдечни нарушения***

AV-блок NOS

Брадикардия NOS

##### ***Гастро-интестинални нарушения***

Коремна болка NOS

Диария NOS

Гадене

##### ***Метаболитни нарушения***

Хипергликемия NOS

Хипогликемия NOS

##### ***Съдови нарушения***

Хипертензия NOS

Хипотензия NOS

Горещи вълни

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

#### **4.9. Предозиране**

След прекъсване на инфузията на соматостатин, прилаган в терапевтични дози, времето на полу-елиминиране от кръвта е около 2 минути.

Лечението при предозиране е симптоматично, не е известен специфичен антидот. Наблюдаваните случаи на предозиране не дават данни за някакво допълнително вредно въздействие, освен нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при препоръчаните дози. В случай на предозиране със соматостатин се препоръчва стриктно проследяване на кръвната захар, сърдечно-съдовите параметри, бъбречната функция и плазмените електролити.

## **5 . Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Хипоталамусен хормон – подтискащ растежа хормон.

АТС код: *H01 CB01*

Естествения соматостатин е цикличен олигопептид, съставен от 14-аминокиселини. Изолиран е първоначално от животински хипоталамус, но по-късно е открит в епителните клетки и нервните влакна на цялата храносмилателна система. Somatostatin-ucb е синтетичен полипептид идентичен с естественият хормон.



Соматостатин играе роля както в регулацията на ендокринната, така и в регулацията на екзокринната секреция и гастроинтестиналният мотилитет. Прилаган във фармакологични дози, соматостатин инхибира гастроинтестиналната функция и мотилитета, както и секрецията и редуцира притока на кръв в коремната област.

Болусна инжекция от 250  $\mu\text{g}$  соматостатин предизвиква бързо спадане на налягането в езофагеалните варици при пациенти с цироза, което се проявява по-ясно от спадането при продължителната инфузия. Продължителната инфузия на соматостатин има продължителен ефект по отношение на понижаването на налягането в езофагеалните варици при тези пациенти.

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

При здрави доброволци времето на полу-елиминиране на соматостатин от кръвта е около 2 min (1.1 до 3.0 min). При продължителна инфузия плато ефектът се постига в рамките на 15 min. Средните нива зависят от скоростта на инфузията. Тези нива варират между 300 и 3000 pg/ml, при приложение на обичайно препоръчаната доза (250 mcg/час). При тези обстоятелства метаболитният клирънс е около 2000ml/min.

Хронично чернодробно заболяване не повлиява значително метаболитния клирънс, докато хроничните бъбречни нарушения оказват влияние върху него: при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 10\text{ml/min}$ ), метаболитния клирънс е понижен, а равновесните плазмени нива са удвоени.

Кинетиките са подобни при инсулино-независими диабетици и при здрави доброволци. Подкожното приложение води до много ниски плазмени нива на соматостатин.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### А/ Остра токсичност

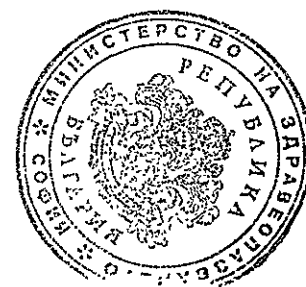
- Леталната доза -  $LD_{50}$  при мишки, приложена интравенозно е около 31,7 mg/kg при мъжки екземпляри и 26,4 mg/kg при женски. Тези данни трябва да бъдат сравнени с болусна инжекция на 250 mcg при хора, което съответства на 3,5 mcg/kg, т.е. 10.000 пъти по-малка от острата  $LD_{50}$  при мишки. Подобни стойности са били установени при повторно проучване с мишки.

- Леталната доза -  $LD_{50}$  при плъхове, приложена интравенозно е била 22 mg/kg телесно тегло (22 за мъжки и 23 mg/kg за женските).

Възстановяването на оцелелите животни (мишки и плъхове) е било завършено 24 часа след прилагането и не са били наблюдавани смъртни случаи по-късно.

### Б/ Подостра токсичност

Повторна продължителна интравенозна инфузия на Somatostatin-ucb за 4 седмици при плъхове или циномогус маймуни не е довела до токсични ефекти при приложението на респективно 0,2 (мъжки плъх), 1,8 (женски плъх) и 1,2 (циномогус маймуни) mg/kg/ден. При сравнение на тези нива с човешките терапевтични дози от 0,08 mg/kg/ден е установена подходящата граница на безопасност. Освен това при сравняване на



плазмените титри при животни, дозирани с тези нетооксични нива с човешките терапевтични нива е била установена граница на безопасност от 86 до 865 (пъти). Тези проучвания с многократни дози показват, че продължителното приложение на пептиди се понася добре както локално, така и системно.

#### V/ Интратекално и епидурално приложение

Проучвания за локална невротоксичност не са показали някакъв невротоксичен потенциал или причиняване на тежки невротоксични симптоми, освен когато пептидите са прилагани локално в концентрации, които не могат да бъдат получени *in vivo* в ЦНС след интравенозно приложение.

#### Г/ Тестове за генотоксичност

Тези тестове не показват мутагенен или кластогенен потенциал на съединението.

#### Д/ Проучвания за репродуктивност и карциногенност

Не са били проведени такива проучвания поради кратката продължителност на лечение при хора, лечебната цел и изключително краткото време на полу-елиминирание на този естествен пептид, който не води до кумулиране.

### **6 Фармацевтични данни**

#### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Прах: Няма

Разтворител: Sodium chloride 9 mg  
Water for injections q.s. ad 1 ml

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Соматостатин не трябва да се смесва с други медицински продукти, освен тези, споменати в т. 6.4 и т.6.6.

#### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност на неразтворения продукт (оригинална опаковка) е 2 години.

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Somatostatin-usb в оригинални опаковки:

- Формата от 3 mg: да се съхранява при температура под 25°C.

Разтворът на соматостатин (3 mg и 6 mg) в 1 ml NaCl (0.9%) за парентерално приложение е химически и физически стабилен за 72 часа при неконтролирана температура.

Разтворът на соматостатин (3 mg и 6 mg) в 1000 ml или 500 ml NaCl (0.9%) за парентерално приложение е химически и физически стабилен за 48 часа при неконтролирана температура.



Разтворът на соматостатин (3 mg и 6 mg) в 50 ml NaCl (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 (3 mg и 6 mg) в 5 или 10% разтвор на глюкоза или 40% разтвор на фруктоза 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 установени асептични условия.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Прахът е поставен във флакон от безцветно стъкло (тип I – Ph. Eur.), затворен с гумена запушалка от бромобутил за лиофилизирани продукти (Ph. Eur.), запечатан с капачка. Контейнер с единична доза.

Разтворителят е поставен в безцветни стъклени ампули (тип I - Ph. Eur.).

Всяка опаковка съдържа 1 флакон и една ампула, поставени в картонена кутия.

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Преди употреба прахът за приготвяне на инфузионен разтвор (3 mg и 6 mg) се разтваря в приложния разтворител (по описания начин) и се инжектира в инфузионния разтвор преди приложението му.

Somatostatin-ucb трябва да се смесва само с продукти, споменати в т. 6.4.

#### **7. Име и адрес на производителя**

UCB S.A. Pharma sector  
Chemin du Foriest  
B – 1420 Braine-L'Alleud (Belgium)

#### **8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

UCB S.A. Pharma Sector  
Allee de la Recherche, 60  
B – 1070 Brussels (Belgium)

#### **9. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

#### **10. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението).**

17 юли 1985 г.

#### **11. Дата на (частична ) актуализация на текста.**

Октомври 2000 г.

