

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Somatostatin Eumedica 3 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula s praškom vsebuje 3 mg somatostatina v obliki somatostatinijevega acetata hidrata.

Ena ampula vsebuje 1 ml izotonične raztopine natrijevega klorida.

Po rekonstituciji zdravila Somatostatin Eumedica 3 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje je koncentracija raztopine 3 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek je belo obarvan liofilizat.

Vehikel je brezbarvna in čista tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Hude akutne krvavitve ulkusov na želodcu ali dvanajstniku.
- Hude akutne krvavitve pri akutnem erozivnem ali hemoragičnem gastritisu.
- Profilaksa pooperacijskih pankreatičnih zapletov.
- Za zmanjšanje sekrecije pri pomožnem zdravljenju fistul v zgornjem delu tankega črevesa, fistul pankreasa in žolčnih fistul.
- V posameznih primerih tudi pri zdravljenju krvavitev iz požiralnika ter za zavrtje sekrecije pred in po operacijah tumorjev sistema APUD (sistem privzema in dekarboksilacije prekurzorjev aminov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 3,5 µg/kg telesne mase/uro oz. 6 mg/24 ur za 75 kg težkega bolnika. Zdravilo uporabimo v stalni infuziji s hitrostjo 0,250 mg/uro. Infundiranje mora trajati 12 ur (3 mg) ali 24 ur (6 mg).

Pri krvavečih ulkusih je priporočljivo prvi odmerek uporabiti v obliki injekcije po 3,5 µg/kg telesne mase oz. okoli 0,250 mg na 70 do 75 kg telesne mase. Zdravilo raztopimo v priloženem mililitru raztopine natrijevega klorida in ga počasi intravensko apliciramo (vsaj 1 minuto). V ta namen je na voljo zdravilo Somatostatin Eumedica 0,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Neposredno zatem sledi infuzija 3,5 µg/kg telesne mase/uro.

- Infundiranje s perfuzorjem (i. v.): 3 mg na 50 ml oz. 6 mg na 100 ml. Perfuzor se nastavi tako, da zagotavlja pretok 0,250 mg somatostatina/uro (50 ml v 12 urah).
- V kapalni infuziji (i. v.): 3 mg na 500 ml oz. 6 mg na 1000 ml. Hitrost se nastavi tako, da infuzija zagotavlja 0,250 mg somatostatina/uro (500 ml v 12 urah).

Če so na voljo samo viala s praškom zdravila Somatostatin Eumedica 0,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje, je treba za pripravo raztopine za infundiranje uporabiti ustrezno količino vehikla.

12 vial s praškom po 0,250 mg = 3 mg somatostatina = 3000 µg somatostatina. Zgoraj priporočene hitrosti infundiranja veljajo za bolnike s telesno maso od 70 do 75 kg.

V spodnji tabeli je navedeno prilagajanje odmerjanja za bolnike pri različnih telesnih masah.

Telesna masa	Odmerjanje
50 kg	170 µg/uro
60 kg	200 µg/uro
75 kg	250 µg/uro
80 kg	270 µg/uro

Intravenska infuzija poteka glede na indikacijo:

50–60 ur: krvavitev iz ulkusa na želodcu ali dvanajstniku, erozivni oz. hemoragični gastritis.

120–140 ur: profilaksa pooperacijskih pankreatičnih zapletov.

5–14 dni: pooperacijske fistule prebavil.

Način uporabe

Somatostatin ima v plazmi kratek razpolovni čas (le 1 do 2 minuti), zato ga je treba dajati v obliki stalne intravenske infuzije.

Zdravilo Somatostatin Eumedica 3 mg je treba rekonstituirati tik pred uporabo, tako da se mu doda priložen 1 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida.

Zdravilo Somatostatin Eumedica 3 mg se uporablja se za intravensko infundiranje.

Raztopino je treba pripraviti tik pred uporabo (glejte poglavji 6.3 in 6.6).

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih

Prilagoditev odmerka je priporočljiva pri starejših bolnikih s hudo ledvično insuficienco (glejte „Bolniki z močno okvarjenim delovanjem ledvic“).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Somatostatin Eumedica pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Bolniki z močno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min oz. < 0,5 ml/s)

Pri teh bolnikih je treba odmerjanje za stalno infuzijo in za bolusno injekcijo zmanjšati na 1,75 µg/kg telesne mase/uro.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri teh bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, njene analoge ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Somatostatin Eumedica je namenjeno za uporabo v bolnišnicah.

Bolnikom z močno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min oz. < 0,5 ml/s) odmerjamo polovično vrednost priporočenega odmerka.

Bolniki, zdravljeni s somatostatinom, potrebujejo stalen medicinski nadzor. Brizgajoče krvavitve iz arterij zdravimo kirurško (endoskopska kontrola).

Bolusno injekcijo moramo dati počasi; trajati mora vsaj eno minuto.

Infuzijo moramo dajati kot stalno infuzijo.

Uporaba somatostatina lahko na začetku povzroči znižanje koncentracije glukoze v krvi, vendar je to znižanje prehodno. V 2 do 3 urah lahko preide v hiperglikemijo, ker somatostatin ne zavre le izločanje glukagona, temveč tudi izločanje insulina. Zato moramo koncentracijo sladkorja v krvi kontrolirati redno na 4 do 6 ur. Previdnost je potrebna pri vsaki sočasni uporabi sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Somatostatin lahko povzroči naslednje farmakodinamično pogojene kardiovaskularne učinke: prehodno sistemsko zvišanje krvnega tlaka, prehodno zmanjšanje zmogljivosti srca, zvišanje pljučnega arterijskega tlaka, zvišanje centralnega venskega tlaka, znižanje sistemskega krvnega tlaka, bradikardijo in AV-blok.

Zaradi tega moramo na začetku zdravljenja s somatostatinom, še posebno po uporabi bolusne injekcije, spremljati bolnikove vitalne parametre. Previdnost je potrebna pri bolnikih s kardiovaskularno prizadetostjo ali anamnezo srčne aritmije.

Med zdravljenjem s somatostatinom se lahko zmanjšajo hitrost glomerulne filtracije, tok urina in koncentracija natrija v krvi, zato so priporočljive redne kontrole delovanja ledvic in koncentracije elektrolitov v plazmi.

Somatostatin zavre absorpcijo nekaterih hranil v črevesju. Ker zavre tudi izločanje drugih prebavnih hormonov, lahko nenadna prekinitev infuzije, še posebno pri bolnikih s fistulami povzroči nasprotni učinek. Zato moramo v prvih 48 urah po zacelitvi fistule še naprej uporabljati polovični priporočeni dnevni odmerek, da bi preprečili nasprotni učinek.

Vplive somatostatina na vitalne parametre, koncentracijo sladkorja v krvi in delovanje ledvic še naprej nadzorujemo tudi po koncu zdravljenja s somatostatinom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi številnih farmakodinamičnih vplivov somatostatina obstaja možnost za številne farmakodinamične interakcije.

Farmakodinamične interakcije, ki so lahko klinično pomembne, so opažali posebno s snovmi, ki vplivajo na uravnavanje glukoze v krvi, koncentracijo renina v plazmi ali arterijski krvni tlak. Sočasna uporaba sladkorja (raztopine glukoze in fruktoze, pa tudi parenteralna prehrana) pripomore h glikemičnim motnjam, zato je v takšnih primerih potrebna stroga kontrola sladkorja v krvi in lahko tudi uporaba insulina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi somatostatina pri nosečnicah. Prav tako ni izsledkov predkliničnih reprodukcijskih raziskav. Zato se zdravila Somatostatin Eumedica med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Podatkov o farmakokinetiki zdravila Somatostatin Eumedica v obdobju dojenja iz živalskih modelov ni, zato se zdravila Somatostatin Eumedica v tem času ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Somatostatin Eumedica, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Srčne bolezni

Občasni: bradikardija
Neznana: aritmija, ventikularna ekstrasistola, AV blok

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, slabost
Občasni: driska
Neznana: bruhanje

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hiperglikemija
Občasni: hipoglikemija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski oblivi
Občasni: zvišanje ali znižanje krvnega tlaka

Neنادna prekinitve stalne infuzije lahko, posebno pri bolnikih s fistulo, povzroči nasproten učinek.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

a) Simptomi

Iz poročil o prevelikem odmerjanju zdravila Somatostatin Eumedica ni znanih drugih neželenih učinkov razen tistih, ki se lahko pojavijo tudi med uporabo v priporočenih dnevni odmerkih.

b) Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Priporočljivo je strogo nadziranje koncentracije glukoze v krvi, kardiovaskularnih parametrov, delovanja ledvic in koncentracije elektrolitov v plazmi.

Po prekinitvi intravenske infuzije somatostatina v terapevtskih odmerkih je razpolovni čas v krvi približno 2 minuti.

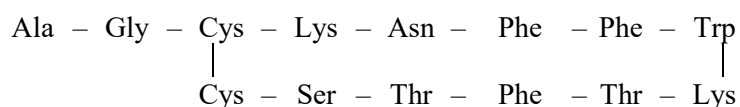
Zdravljenje prevelikega odmerjanja je povsem simptomatsko. Specifičen antidot ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipotalamični hormoni – sproščanje ravnega hormona zavirajoči hormon, oznaka ATC: H01CB01

Somatostatin (SRIF = *Somatotropin Release Inhibiting Factor*, GIF = *Growth Hormone Inhibiting Factor*) je ciklični tetradekapeptid z naslednjim zaporedjem:



Somatostatin je regulacijski peptid hipotalamusa, centralnega živčnega sistema, pankreasa in prebavil. V farmakoloških odmerkih zavre bazalno in stimulirano sproščanje gastrina, s testnim obrokom in pentagastrinom stimulirano izločanje želodčne kisline, izločanje pepsina, endokrino in eksokrino delovanje pankreasa ter zmanjša prekrvavitve v splahnličnem območju.

Med njegovimi znanimi hormonskimi učinki so še supresija endogenega ravnega hormona, ACTH in TSH, vazoaktivnega intestinalnega polipeptida (VIP), gastričnega inhibitornega polipeptida (GIP), glukagona, insulina in motilina.

Somatostatin poleg tega upočasni praznjenje želodca, zavira krčenje žolčnika in zmanjša mioelektrično dejavnost tankega črevesja.

Bolusno injiciranje 250 µg somatostatina povzroči pri bolnikih s cirozo nenadno znižanje varijsalnega tlaka požiralnika, ki je bolj izrazito kot znižanje, ki se pojavi kot posledica neprekinjene infuzije. Pri omenjenih bolnikih povzroči nepretrgana infuzija trajnejše znižanje varijsalnega tlaka požiralnika. Somatostatin naj bi vplival tudi na hemostazo. Pri diabetičnih bolnikih, odvisnih od insulina, so med zdravljenjem s somatostatinom opažali krožeče trombocitne agregate.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošno

Somatostatin je lahko topna snov. Ker je peptid in ima zelo kratek razpolovni čas, ga je treba uporabiti v stalni infuziji. Čeprav po eni strani kaže, da kronična jetna insuficienca ne vpliva na presnovni očistek somatostatina, so po drugi strani pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic v končnem stadiju opažali od odmerka odvisno zmanjšanje očistka. Po aplikaciji se somatostatin hitro spremeni v ekvipotentno, sorodno molekulo des-Ala¹-somatostatin.

b) Splošne značilnosti učinkovine po njeni uporabi

Absorpcija

Ker je somatostatin peptid, je terapevtsko primeren izključno za intravensko uporabo. Absorpcija in biološka uporabnost sta zato skoraj 100 %.

Pri stalni infuziji je največja koncentracija v plazmi dosežena v 15 minutah. Povprečna koncentracija v plazmi je odvisna od hitrosti infundiranja in je ob priporočeni hitrosti 0,250 mg/uro med 300 in 3000 pg/ml.

Po subkutani aplikaciji bolusne injekcije je maksimalna koncentracija somatostatina dosežena v petih minutah. Koncentracija somatostatina v plazmi je nižja kot pri enakem odmerku, apliciranem intravensko.

Porazdelitev

Prehod iz plazme v mišice, kožo in prebavila je zelo hiter. Nato se somatostatin iz zunajžilnih tkiv počasi sprošča v plazmo.

Somatostatin naj bi bil delno zaščiten pred protolitsko razgradnjo zaradi vezave na plazemske proteine, ki ovirajo njegovo radioimunološko določanje.

Biotransformacija

Kot je znano, se somatostatin hitro spremeni v sorodno molekulo, des-Ala¹-somatostatin. Ta je glede delovanja ekvipotentna somatostatinu (zmanjša sproščanje insulina, glukagona in ravnega hormona). Že 2 minuti po dajanju se 40 % uporabljenega somatostatina spremeni v des-Ala¹-somatostatin. Jetra v presnovi somatostatina nimajo pomembne vloge, so pa v presnovni očistek vključene ledvice.

Izločanje

Pri zdravih preiskovancih se somatostatin hitro izloči iz plazme z razpolovnim časom približno 2 minuti (od 1,1 do 3,0 minute), dokler ne doseže izhodiščne vrednosti (10 do 35 pg/ml). V teh okoliščinah je presnovni očistek približno 2000 ml/minuto.

Pri bolnikih s kompenzirano cirozo in pri diabetikih tipa II očistek ni spremenjen. Pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco v končnem stadiju so ugotovili odmerka odvisno zmanjšanje očistka.

Podatkov o izločanju somatostatina ni. Ker gre za naraven peptid, eliminacija verjetno poteka po normalni poti razgradnje beljakovin.

c) Posebne skupine bolnikov

Bolniki z boleznimi ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 10 ml/min oz. < 0,17 ml/s) se je presnovni očistek zmanjšal, plazemska koncentracija v ravnotežnem stanju pa se je podvojila.

Bolniki z boleznimi jeter

Kot kaže, kronična jetrna insuficienca nima bistvenega vpliva na presnovni očistek somatostatina.

Bolniki z diabetesom

Pri diabetikih, ki niso adipozni in niso odvisni od insulina, je kinetika podobna kot pri zdravih preiskovancih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji intravenski odmerek, ki je bil uporabljen pri mišjih samcih in samicah in ni bil smrten, je bil 24 mg/kg telesne mase. V primerjavi s to vrednostjo doseže odmerek pri človeku po uporabi bolusne injekcije 0,250 mg zdravila Somatostatin Eumedica 3,5 µg/kg telesne mase. Odmerek 3,5 µg/kg telesne mase je približno 10000-krat manjši kot največji odmerek, ki pri miših ni bil smrten.

Največji intravenski odmerek, ki je bil uporabljen pri podganjih samcih in samicah in ni bil smrten, je bil 10 mg/kg telesne mase.

Preživele živali (miši, podgane) so v celoti okrevale po 24 urah po odmerjanju. Zakasnele smrtnosti niso nikoli zabeležili.

Subakutna toksičnost

Pri podganah so po 4-tedenski neprekinjeni intravenski uporabi zdravila Somatostatin Eumedica opazili minimalne toksične učinke. Edini učinek je bilo rahlo zmanjšanje telesne mase; zabeležili so ga samo pri 11 % podganjih samcev, ki so dobivali največji testni odmerek 1,8 mg/kg telesne mase/dan. Vse do odmerka 1,8 mg/kg telesne mase/dan pri podganjih samicah ni bilo nobenih vplivov.

Genotoksičnost

Raziskave genotoksičnosti niso odkrile, da bi imelo zdravilo Somatostatin Eumedica mutageni ali klastogeni potencial.

Reprodukcijske raziskave

Raziskave niso bile izvedene, saj zdravilo Somatostatin Eumedica ni namenjeno za uporabo pri nosečnicah in doječih materah. Somatostatin povzroča neželene vedenjske učinke pri podganah v razvoju. Pri podganah in opicah po 4 tednih neprekinjene infuzije niso opazili nobenih neželenih učinkov na reprodukcijskih organih obeh spolov. V literaturi poročajo o petdnevni raziskavi o učinkih na gonadotropne celice hipofize in na jajčnike pri podganah. Po petih dneh subkutane uporabe

400 µg/kg/dan so ugotovili zavirajoče delovanje na LH-izdelujoče celice, upočasnitev folikulogeneze in povečano število degeneriranih foliklov.

Kancerogenost

Zdravilo Somatostatin Eumedica ni namenjeno za dolgotrajnejšo uporabo, zato te raziskave niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 6.3 in 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirana raztopina somatostatina v 1 ml izotonične raztopine natrijevega klorida za parenteralno uporabo: kemijska in fizikalna stabilnost je bila ob uporabi dokazana 72 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina somatostatina v 1000 ml in 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida za parenteralno uporabo: kemijska in fizikalna stabilnost je bila ob uporabi dokazana 48 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina somatostatina v 50 ml izotonične raztopine natrijevega klorida za parenteralno uporabo v plastični brizgi, povezani s PVC podaljškom nadzorovane dozirne črpalke: kemijska in fizikalna stabilnost je bila ob uporabi dokazana 48 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina somatostatina v raztopini glukoze (5 % in 10 %) ali fruktoze (40 %): kemijska in fizikalna stabilnost je bila ob uporabi dokazana 48 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstituirana raztopina somatostatina uporabljena takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in to običajno ne sme biti dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prašek: ampula iz brezbarvnega stekla (Ph.Eur. vrsta I).

Vehikel: ampula iz brezbarvnega stekla (Ph.Eur. vrsta I).

Zdravilo je na voljo v škatli z eno ampulo somatostatina, praška za raztopino za injiciranje in eno ampulo vehikla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo pripraviti s priloženim vehiklom tako, da iz ampule z vehiklom v ampulo s somatostatinom, praškom za raztopino za injiciranje, dodamo 1 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za parenteralno uporabo in premešamo. Po pripravi mora biti raztopina bistra in brezbarvna.

Pred aplikacijo pripravljeno raztopino injiciramo v raztopino za infundiranje.

Zdravilo Somatostatin Eumedica se sme mešati le z raztopinami, omenjenimi v poglavju 6.3.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
79540 Lörrach
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01443/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.4.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 25.5.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.03.2019