

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatostatin Ardez 3 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička lyofilizovaného prášku obsahuje somatostatinum 3 mg.

Jedna ampulka s rozpouštědlem obsahuje 1 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička: bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek porézního vzhledu.

Ampulka: čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Somatostatin Ardez je indikován u dospělých v následujících případech:

- Léčba akutního krvácení z žaludečních nebo dvanáctníkových vředů, hemoragické gastritidy nebo krvácejících jícnových varixů.
- Léčba střevních a pankreatických píštělí.
- Symptomatická léčba nadměrné sekrece endokrinně aktivních nádorů gastrointestinálního traktu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování je 3,5 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti za hodinu, nebo obvykle 6 mg/24 hodin pro pacienta o tělesné hmotnosti 75 kg, podávané jako kontinuální infuze rychlostí 250 mikrogramů za hodinu. Infuze má být následně upravena na 12 nebo 24hodinovou (3 nebo 6 mg, v uvedeném pořadí).

Léčba krvácení do gastrointestinálního traktu: Nejprve se začne s aplikací somatostatinu formou intravenózní kontinuální infuze. Bezprostředně poté a současně s touto infuzí následuje bolusová dávka 3,5 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti. Bolus je podáván pomalu (po dobu nejméně 1 minuty). V průběhu aplikace počáteční dávky je potřebné důkladně sledovat tlak pacienta. Pro tuto indikaci je minimální doba léčby 48 hodin, maximální pak 120 hodin (5 dnů).

Léčba píštělí a nadměrné sekrece endokrinně aktivních nádorů: Dávkování je stejné jako u krvácení v horní části GIT. Použití bolusové dávky však není nezbytné. Ke zhojení píštělí dochází u většiny pacientů během 7 - 14 dní, ačkoli delší (nebo kratší) období je též možné. Po zhojení je třeba ještě pokračovat v léčbě poloviční dávkou po dobu 48 hodin. Tím lze zabránit možnému rebound efektu.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné dostatečné klinické studie, kterými by se stanovila bezpečnost a účinnost přípravku Somatostatin Ardez u dětí a dospívajících. Proto se použití přípravku u této populace nedoporučuje.

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min):

Dávka má být redukována na 1,75 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti za hodinu pro kontinuální infuzi a 1,75 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti pro bolusovou dávku.

Porucha funkce jater:

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater není nutná.

Pacienti mají být po přerušení léčby monitorováni ve všech případech.

Způsob podání

Vzhledem ke krátkému eliminačnímu poločasu (1 až 2 minuty) se somatostatin podává v kontinuální intravenózní infuzi.

Lyofilizovaná substance somatostatinu se rozpustí v 1 ml těsně před použitím fyziologickým roztokem z přiložené ampulky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo analoga somatostatinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství, kojení.

S použitím přípravku u dětí nejsou dostatečné klinické zkušenosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Somatostatin je určen k léčbě na lůžkovém oddělení nemocnice. Bolusová dávka má být podávána pomalu po dobu nejméně 1 minuty. Pacienti léčení přípravkem Somatostatin Ardez mají být pod lékařským dohledem. Infuze je nutno podávat pomalu a plynule. Na začátku infuze se může objevit hypoglykemie, která se v následujících 2 - 3 hodinách vyrovnává a přechází až ke zvýšené hladině glukosy v krvi, což je způsobeno změnou rovnováhy mezi somatostatinem, inzulinem a glukagonem. Z tohoto důvodu je nezbytné monitorovat hladiny glukosy v krvi každých 4 až 6 hodin.

Přidání přípravku do směsí infuzních roztoků obsahujících glukosu nebo fruktosu zvyšuje možnost následných výkyvů glykemie a vyžaduje proto ještě pečlivější monitorování hladiny glukosy v krvi.

Endoskopicky zjištěné arteriální krvácení z ruptury cévy je třeba léčit chirurgicky.

Somatostatin způsobuje zhoršenou absorpci některých živin ve střevě. Proto je třeba při dlouhodobém podávání přípravku použít parenterální výživy. Somatostatin také snižuje sekreci hormonů gastrointestinálního traktu. Proto by při náhlém přerušení kontinuální infuze mohlo dojít k tzv. rebound efektu, zejména u pacientů s píštělemi.

V případě, že jsou pankreatické nebo gastrointestinální píštěle nádorového nebo zánětlivého původu, je třeba se soustředit na léčbu etiologie základního onemocnění.

Tento přípravek obsahuje méně než 23 mg (méně než 1 mmol) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V případě přidání somatostatinu do roztoků obsahujících glukosu nebo fruktosu je třeba pečlivě monitorovat hladiny krevního cukru. Může být požadováno podávání inzulínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Protože dosud nebyla zcela prokázána bezpečnost použití přípravku během těhotenství a v období kojení, nesmí se somatostatin v těchto případech podávat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nepřipadá v úvahu vzhledem k použití přípravku pouze v nemocničním prostředí.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se nežádoucí účinky somatostatinu objevují po rychlé aplikaci přípravku. Těmto účinkům lze předejít pomalým podáváním přípravku.

Spontánně byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Srdeční poruchy:

- atrioventrikulární blok
- bradykardie
- arytmie
- ventrikulární extrasystola

Gastrointestinální poruchy:

- bolest břicha
- průjem
- nauzea
- zvracení

Poruchy metabolismu a výživy:

- hyperglykemie
- hypoglykemie

Cévní poruchy:

- hypertenze
- hypotenze
- návaly horka

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při předávkování je indikováno přerušení aplikace.

Léčba předávkování je symptomatická, nejsou známa žádná specifická antidota.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypotalamické hormony, somatostatin a analoga, somatostatin
ATC kód: H01CB01

Somatostatin se běžně vyskytuje v organismu. Jedná se o oligopeptid obsahující 14 aminokyselin, který byl původně izolován z hypotalamu zvířat. Později se ukázalo, že se vyskytuje také v epiteliálních buňkách a nervových vláknech celého gastrointestinálního traktu. Somatostatin Ardez je synteticky vyrobený polypeptid, který je identický s přírodním hormonem.

Somatostatin hraje významnou roli jednak v regulaci endokrinní a exokrinní sekrece a rovněž motility v celém gastrointestinálním traktu. Somatostatin inhibuje ve farmakologicky používaných dávkách motilitu gastrointestinálního traktu a některé jeho funkce (zejména sekreci), snižuje také průtok krve splachnickou oblastí bez současného vzestupu krevního tlaku v systémovém oběhu.

Injekční bolusová aplikace somatostatinu působí rychlý pokles tlaku v jícnových varixech u pacientů s jaterní cirhózou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Eliminační poločas somatostatinu v krvi je u zdravých dobrovolníků asi 2 minuty (1,1 - 3,0 min). Rovnovážné fáze je dosaženo do 15 minut, její střední hodnoty závisí na rychlosti infuze a pohybují se při obvykle doporučeném způsobu aplikace (250 µg/hod) mezi 300 až 3 000 pg/ml. Za těchto okolností je metabolická clearance kolem 2 000 ml/min, chronické jaterní onemocnění zřejmě výrazně metabolickou clearance neovlivňuje, zatímco chronická renální insuficience ji snižuje.

Kinetické vlastnosti somatostatinu jsou u zdravých dobrovolníků i neobězních pacientů s diabetem mellitem nezávislých na inzulinu obdobné. Subkutánní aplikace vede jen k velmi nízkým hladinám somatostatinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Maximální letální dávka (LD₅₀) při intravenózním podání laboratorní myši činí asi 31,7 mg/kg u samců a 26,4 mg/kg u samic. Tato čísla je vhodné srovnat s bolusovou aplikací u lidí, při které jsou odpovídající hladiny 3,5 µg/kg, tedy zhruba 10 000krát nižší než akutní LD₅₀ u myší.

LD₅₀ u potkanů se odhaduje při intravenózním dávkování na 22 mg/kg živé váhy (22 mg/kg u samců a 23 mg/kg u samic).

Stav laboratorních zvířat (myši, potkani), která přežila LD₅₀, se znormalizoval během 24 hodin od podání LD₅₀. Pozdní úhyny nebyly nikdy zaznamenány.

Subakutní toxicita

Opakované kontinuální intravenózní infuze somatostatinu laboratorním potkanům a opicím (rodu *Cynomolgus*) po dobu 4 týdnů vedly k následujícím netoxickým hladinám látky: 0,2 mg/kg/den u samců, 1,8 mg/kg/den u samic potkanů, 1,2 mg/kg/den u opic. Srovnáním těchto hodnot s terapeutickými dávkami u člověka (0,08 mg/kg/den) je prokázána existence náležitého bezpečnostního intervalu. Právě

tak porovnáním těchto netoxických hladin u zvířat s hladinami terapeutického dávkování u lidí je zřejmý 86 až 865násobný bezpečnostní přesah. Výše uvedené studie s opakovaným podáváním somatostatinu potvrzují, že kontinuální podávání tohoto peptidu je jak lokálně, tak i celkově dobře snášeno.

Intratekální a epidurální podání

Studie lokální neurotoxicity neprokázaly ani neurotoxický potenciál ani výrazné příznaky neurotoxicity. Neurotoxicita byla prokázána jen v koncentracích, které není možné po intravenózním podání *in vivo* v CNS dosáhnout.

Genotoxicita

Testy na genotoxicitu neprokázaly ani mutagenní ani blastogenní (tvorba klonů buněk) potenciál této látky.

Reprodukční studie, kancerogeneze

Tento typ studií nebyl prováděn, protože se doporučuje pouze krátkodobé podávání přípravku. Eliminační poločas tohoto přirozeně se vyskytujícího peptidu je výjimečně krátký, takže nedochází v organismu k akumulaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek: kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH).

Rozpouštědlo: chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Somatostatin je nestabilní v alkalickém pH. Proto je třeba se vyhnout rozpouštění v roztocích s pH nad 7,5.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci je koncentrát určen k okamžitému následnému naředění.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a následném naředění před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě do 25 °C za současné ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření, rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud otevření, rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřený přípravek: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek: injekční lahvička z čírého skla třídy I, uzavřená zátkou z brombutylové pryže a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím krytem z modrého plastu.

Rozpouštědlo: ampulka z čírého skla třídy I s vyznačeným místem k odlomení

Velikost balení: 1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem

25 injekčních lahviček s práškem a 25 ampulek s rozpouštědlem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Lyofilizovaný prášek se rekonstituuje v 1 ml fyziologického roztoku (přiložené rozpouštědlo) těsně před použitím.
2. Poté se rekonstituovaný roztok okamžitě dále naředí ve 100 ml fyziologického roztoku.
3. Připravený roztok se vstříkuje do perfuzního vaku a podává pacientovi intravenózní infuzí.
4. Infuze musí být upravena na předepsanou rychlost.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2020