

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatostatin Eumedica 3 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka přípravku Somatostatin Eumedica 3 mg obsahuje somatostatinum 3 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Popis přípravku:

- prášek – bílý lyofilizát
- rozpouštědlo – čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Somatostatin Eumedica 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 µg/kg tělesné hmotnosti za hodinu, nebo obvykle 6 mg/24 hodin pro pacienta o hmotnosti 75 kg, podávané jako kontinuální infuze rychlostí 250 µg za hodinu. Infuze by měla být následně upravena na 12 nebo 24hodinovou (3 nebo 6 mg, v uvedeném pořadí).

Při léčbě 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 µg/kg tělesné hmotnosti (tedy jedna ampulka o obsahu 0,25 mg pro pacienta o hmotnosti 75 kg). Bolus je podáván pomalu (po dobu nejméně 1 minuty). Pro tuto indikaci je minimální doba léčby 48 hodin, maximální pak 120 hodin (5 dnů).

Při léčbě 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 Eumedica u dětí a dospívajících. Proto se použití přípravku u této populace nedoporučuje.

Pacienti s vážným selháním ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min):

Dávka by měla být redukována na 1,75 µg/kg tělesné váhy za hodinu pro kontinuální infuzi a 1,75 µg/kg tělesné váhy pro bolusovou dávku.

Pacienti s poškozením jater:

Úprava dávkování u pacientů s poškozením jater není nutná.

Způsob podání

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

Lyofilizovaná substance somatostatinu se rozpustí těsně před použitím fyziologickým roztokem z přiložené ampulky (1 ml 0,9% roztoku NaCl k injekci).

4.3 Kontraindikace

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

Gravidita, 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. Bolusová dávka má být podávána pomalu po dobu nejméně 1 minuty. Pacienti léčení přípravkem by měli být pod lékařským dohledem. Infuze je nutno podávat pomalu a plynule. Je třeba monitorovat hladiny glukosy v krvi každých 4 až 6 hodin.

Přidání přípravku do směsí infuzních roztoků obsahujících glukosu nebo fruktosu zvyšuje možnost následných výkyvů glykémie 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 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „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 insulinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Protože dosud nebyla zcela prokázána bezpečnost použití přípravku během těhotenství a laktace, 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 injekci přípravku. Těmto účinkům lze předejít pomalým podáváním látky.

Spontánně byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Srdeční poruchy:

- atrioventrikulární blok
- bradykardie
- arytmie
- ventrikulární extrasystola

Gastrointestinální poruchy:

- bolesti břicha
- průjem
- nauzea
- zvracení

Poruchy metabolismu a výživy:

- hyperglykemie
- hypoglykemie

Cévní poruchy:

- hypertenze
- hypotenze
- návaly horka

Na počátku infuze se může objevit hypoglykémie, která se v následujících 2 - 3 hodinách vyrovnává a přechází až ke zvýšené hladině glukosy v krvi, což je způsobeno změnou rovnováhy mezi somatostatinem, insulinem a glukagonem. Z tohoto důvodu je nezbytné monitorování glykémie v pravidelných intervalech.

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: hormony - protirůstové hormony,
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 zažívacího ústrojí. Somatostatin Eumedica 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 ústrojí. Somatostatin inhibuje ve farmakologicky užívaných dávkách motilitu gastrointestinálního systému a některé jeho funkce (zejména sekreci), snižuje také průtok krve splanchnickou 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 neobézních diabetiků nezávislých na insulinu obdobné. Podkožní 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 myši.

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 opice. 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 přípravku potvrzují, že kontinuální podávání tohoto peptidu je jak místně tak i celkově dobře snášeno.

Intratekální a epidurální podání

Studie místní 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: hydroxid sodný nebo kyselina chlorovodíková 36 % (úprava pH).

Rozpouštědlo: chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

Somatostatin je kompatibilní jak s roztokem glukosy (5% a 10%), tak i fruktosy (40%).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění somatostatinu pro parenterální použití v 1 ml přiloženého rozpouštědla (0,9% roztok chloridu sodného) je získaný roztok ihned dále ředěn buď 36 ml fyziologického roztoku v infuzní stříkačce o objemu 50 ml, nebo ve 480 ml fyziologického roztoku v infuzním vaku. Chemická a fyzikální stabilita takto připraveného roztoku somatostatinu byla prokázána po dobu 24 hodin při nekontrolované teplotě, chráněno před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený roztok somatostatinu použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud rozpuštění/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po rozpuštění lyofilizátu a následném naředění v infuzních roztocích je třeba roztok chránit před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek: ampulka z bezbarvého skla (třída I). Jednodávkové balení.

Rozpouštědlo: ampulka z bezbarvého skla (třída I).

Velikost balení: 1 ampulka s práškem a 1 ampulka rozpouštědla v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím musí být prášek pro přípravu infuzního roztoku rekonstituován pomocí přiloženého rozpouštědla. Rozpouštědlo se pomocí sterilní stříkačky asepticky přenese do ampulky s práškem. Po rozpuštění je získaný roztok ihned dále ředěn, jak je popsáno výše.

Je nutné zajistit kontinuální infuzi (perfuzi) po dobu 24 hodin.

Somatostatin Eumedica 3 mg může být mísen pouze s přípravky uvedenými v bodě 6.3.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
79540 Lörrach
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/224/93-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.03.1993

Datum posledního prodloužení registrace: 21.04.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2021