

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САНДОСТАТИН 100 микрограма/1 ml инжекционен/инфузионен разтвор  
SANDOSTATIN 100 microgram/1 ml solution for injection/infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула от 1 ml съдържа 100 микрограма октреотид (octreotide) (като октреотид ацетат).

#### Помощно вещество с известно действие

Съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка доза, т.е. на практика е „без съдържание на натрий“.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.  
Бистър безцветен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматичен контрол и намаляване на плазмените нива на растежен хормон (РХ) и IGF-1 при пациенти с акромегалия, които не са адекватно контролирани с хирургично лечение или лъчетерапия. Sandostatин е показан също и при пациенти с акромегалия, неподходящи или нежелаещи да се подложат на хирургично лечение или в периода, докато подейства лъчетерапията.

Облекчаване на симптоми, свързани с функционални гастроентеро-панкреатични (ГЕП) ендокринни тумори, напр. карциноидни тумори, с белези на карциноиден синдром (вж. точка 5.1).

Sandostatин не е за антитуморна терапия и не лекува тези пациенти.

Профилактика на усложнения след операции на панкреаса.

Спешно кръвоспиране и профилактика на рецидив на кървене от гастроезофагеални варици при пациенти с цироза. Sandostatин трябва да се използва заедно със специфично лечение, като ендоскопска склеротерапия.

Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата:

- когато секрецията не се нормализира след хирургично лечение и/или лъчетерапия;
- при пациенти, при които оперативното лечение не е подходящо;
- при пациенти на лъчетерапия, докато лъчетерапията подейства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

#### *Акромегалия*

В началото дозата е 0,05 до 0,1 mg, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция през 8 или 12 часа. Адаптирането на дозата трябва да се базира на ежемесечна проверка на нивата на PХ и IGF-1 (прицелни нива: PХ<2,5 ng/ml; IGF-1 в нормални граници), клиничните симптоми и на поносимостта. При повечето пациенти оптималната дневна доза е 0,3 mg. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,5 mg. При пациенти на установена доза Sandostatin, PХ и IGF-1 трябва да се определят на всеки 6 месеца.

Ако 3 месеца след началото на лечението със Sandostatin, не се получи значимо намаляване на нивата на PХ и подобряване на клиничните симптоми, терапията трябва да бъде преустановена.

#### *Гастроентеро-панкреатични ендокринни тумори*

В началото дозата е 0,05 mg, приложени веднъж или два пъти дневно чрез s.c. инжекция. В зависимост от клиничното повлияване, действието върху нивата на произведените от тумора хормони (в случаите на карциноидни тумори върху уринната екскреция на 5-хидрокси-индол-оцетната киселина) и върху поносимостта, дозата може постепенно да се повиши до 0,1 – 0,2 mg, приложени 3 пъти дневно. По изключение могат да се използват и по-високи дози. Поддържащите дози трябва да се определят индивидуално.

При карциноидни тумори, ако не се получи благоприятен резултат за 1 седмица лечение със Sandostatin, при максимална поносима доза, лечението трябва да се преустанови.

#### *Усложнения след операции на панкреаса*

0,1 mg 3 пъти дневно, приложени чрез s.c. инжекция в 7 последователни дни, като се започне в деня на операцията, поне 1 час преди лапаротомията.

#### *Кървящи гастроезофагеални варици*

25 микрограма/час за 5 дни като непрекъсната интравенозна (i.v.) инфузия. Sandostatin може да се използва разреден с физиологичен разтвор.

При пациенти с цироза и с кървящи гастроезофагеални варици Sandostatin се е понасял добре при приложение под формата на непрекъснати i.v. вливания до 50 микрограма/час за 5 дни.

#### *Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата*

В повечето случаи ефективната доза е 100 микрограма, приложена три пъти дневно чрез s.c. инжекция. Дозата може да се коригира, в зависимост от повлияването на ТСХ и тиреоидните хормони. Необходими са поне 5 дни лечение, за да се направи оценка на ефикасността.

#### *Приложение при пациенти в старческа възраст*

Не съществуват данни за намалена поносимост или промяна в дозовите нужди при пациенти в старческа възраст, лекувани със Sandostatin.

#### *Педиатрична популация*

Опитът със Sandostatin при деца е ограничен.

#### *Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция*

При пациенти с чернодробна цироза, полуживотът на лекарството може да се увеличи, поради което е необходимо коригиране на поддържащата доза.

#### *Приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция*

Нарушената бъбречна функция не повлиява тоталната експозиция (AUC) на октреотид, приложен чрез s.c. инжекция, поради което не е необходимо коригиране на дозата на Sandostatin.

## Начин на приложение

Sandostatin може да се прилага директно чрез подкожно (s.c.) инжектиране или чрез интравенозно (i.v.) вливане след разреждане. За допълнителни указания относно начина на приложение и указания за разреждане на лекарствения продукт вижте в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказани**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Тъй като РХ-секретиращите хипофизни тумори понякога могат да нарастват и да причиняват сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да бъдат внимателно проследявани. При наличие на признаци за туморно нарастване е необходимо предприемането на алтернативни терапевтични мерки.

Терапевтичните ползи от понижаване на стойностите на растежния хормон (РХ) и нормализиране на концентрацията на инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF-1), при жени с акромегалия, биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечението с октреотид, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани, да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6).

При пациенти, лекувани с октреотид за продължителен период от време, трябва да се следи функцията на щитовидната жлеза.

Функцията на черния дроб трябва да се следи по време на лечението с октреотид.

#### Събития, свързани със сърдечно-съдовата система

Съобщават се чести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата на лекарства, като бета блокери, калциеви антагонисти или лекарства за контрол на водния и електролитен баланс (вж. точка 4.5).

#### Събития, свързани с жлъчния мехур

Холелитиазата е много често събитие по време на лечение със Sandostatin и може да бъде свързана с холецистит и дилатация на жлъчните пътища (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва ултразвуково изследване на жлъчния мехур преди лечението и на интервали от 6-12 месеца по време на лечението със Sandostatin.

#### ГЕП ендокринни тумори

По време на лечението на ГЕП ендокринни тумори, в редки случаи е възможно постигнатият симптоматичен контрол със Sandostatin да се изплъзне и да се развие бърз рецидив на тежките симптоми. При спиране на лечението, симптомите могат да се влошат или да се появят отново.

#### Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагона и инсулина, Sandostatin може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен постпрандиалния глюкозен толеранс, в някои случаи, може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хронично приложение. Съобщава се също и за хипогликемия.

При пациенти с инсулиноми, октреотид може да задълбочи и увеличи времетраенето на хипогликемия, поради по-голямата си мощност при инхибиране на секрецията на РХ и глюкагон в сравнение с инсулин, и защото има по-кратко инхибиторно действие върху инсулина. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно, при започване на лечението със Sandostatin и при всяка промяна на дозата. Възможно е, значителните флукуации в концентрацията на кръвната захар да се намалят с по-малки и по-често прилагани дози.

Инсулиновите нужди на пациенти със захарен диабет тип I, могат да се намалят при прилагане на Sandostatin. При недиабетици и пациенти със захарен диабет тип II, с частично запазени инсулинови резерви, приложението на Sandostatin може да доведе до постпрандиално увеличение на гликемията. Поради това, се препоръчва проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетното лечение.

#### Езофагеални варици

Тъй като, след епизоди на кървене от езофагеални варици съществува повишен риск от развиване на инсулин-зависим диабет или от промяна на инсулиновите нужди при пациентите, с предшестваш диабет, е задължително да се проследяват нивата на кръвната захар.

#### Реакции в мястото на приложение

В 52-седмично проучване за токсичност при плъхове, главно мъжки, е забелязана поява на саркоми в мястото на подкожно инжектиране само при най-високата доза (превишаваща около 8 пъти максималната доза при хора въз основа на телесната повърхност). Не са наблюдавани хиперпластични и неопластични лезии на мястото на подкожно инжектиране за период от 52 седмици в проучване за токсичност при кучета. Няма данни за образуване на тумори на мястото на инжектиране при пациенти, лекувани със Sandostatin в продължение на 15 години. Цялата налична информация към настоящия момент показва, че находките при плъхове са видово специфични и нямат значение за употребата на лекарството при хора (вж. точка 5.3).

#### Хранене

Октреотид може да промени абсорбцията на приетите с храната мазнини при някои пациенти.

При някои от пациентите на лечение с октреотид, са наблюдавани понижени нива на витамин В12 и отклонения в теста на Шилинг. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин В12 по време на лечението със Sandostatin при пациентите, с анамнеза за недостиг на витамин В12.

#### Съдържание на натрий

Sandostatin съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всяка доза, т.е. на практика е „без съдържание на натрий“.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Може да е необходимо коригиране на дозата на някои лекарствени продукти като бета блокери, калциеви антагонисти или средства за контрол на водния и електролитен баланс, когато се прилагат едновременно със Sandostatin (вж. точка 4.4).

Може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина и на антидиабетните лекарствени средства, когато се прилагат едновременно със Sandostatin (вж. точка 4.4).

Установено е, че Sandostatin намалява чревната абсорбция на циклоспорин и забавя тази на циметидин.

Едновременното прилагане на октреотид и бромокриптин увеличава бионаличността на бромокриптин.

Ограничени публикувани данни показват, че соматостатиновите аналози могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, метаболизиращи от цитохром P450 ензимите, което може да се дължи на потискането на растежния хормон. Тъй като не може да се изключи такъв ефект на октреотид, е необходимо другите лекарства, които се метаболизират главно чрез CYP3A4 и имат по-малък терапевтичен индекс, да се прилагат с повишено внимание (напр. хинидин, терфенадин).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на октреотид при бременни жени, като приблизително при една трета от случаите на бременност изходът е неизвестен. Болшинството от съобщенията са получени след постмаркетингова употреба на октреотид и повече от 50% от бременностите с експозиция са при пациенти с акромегалия. Повечето жени са с експозиция на октреотид по време на първия триместър от бременността в дози в диапазона 100-1200 микрограма/ден при Sandostatin, приложен s.c. или 10-40 mg/месец при Sandostatin LAR. Вродени аномалии се съобщават при около 4% от случаите на бременност, при които изходът е известен. В тези случаи не се подозира причинно-следствена връзка с приема на октреотид.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, се предпочита да се избягва употребата на Sandostatin по време на бременност (вж. точка 4.4).

##### Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на октреотид в млякото. Пациентките не трябва да кърмят по време на лечението със Sandostatin.

##### Фертилитет

Не е известно, дали октреотид повлиява фертилитета при хора. Установява се късен десцензус на тестисите при мъжкото потомство на женски, лекувани по време на бременността и през периода на лактация. Независимо от това, октреотид не намалява фертилитета при мъжки и женски плъхове в дози до 1 mg/kg телесна маса дневно (вж. точка 5.3).

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

Sandostatin не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, ако почувстват замаяност, астения/умора или главоболие, по време на лечението със Sandostatin.

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

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на лечението с октреотид, включват стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, хепатобилиарни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания с прилагане на октреотид са диария, коремна болка, гадене, флатуленция, главоболие, холелитиаза, хипергликемия и

констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна кал, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [TSH], понижен общ T4 и понижен свободен T4), кашави изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

#### Табличен списък на нежеланите събития

Следващите нежелани реакции, изброени в Таблица 1, са събрани в хода на клиничните изпитвания с октреотид:

Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са първи и е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително изолирани съобщения. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания**

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция.
Чести:	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, кашави изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията.
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	Главоболие.
Чести:	Замаяност.
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести:	Хипотиреоидизъм, тиреоидно нарушение (напр. понижен TSH, понижен общ T4 и понижен свободен T4).
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Много чести:	Холелитиаза.
Чести:	Холецистит, жлъчна кал, хипербилирубинемия.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести:	Хипергликемия.
Чести:	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия.
Нечести:	Дехидратация.
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести:	Реакции на мястото на инжектиране.
Чести:	Астения.
<b>Изследвания</b>	
Чести:	Повишени нива на трансaminaзите.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	Сърбеж, обрив, алопеция.
<b>Респираторни нарушения</b>	
Чести:	Диспнея.
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести:	Брадикардия.
Нечести:	Тахикардия.

#### Постмаркетингов опит

Спонтанно съобщените нежелани реакции, представени в Таблица 2, са съобщавани доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определят честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарството.

**Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения**

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>
---

Тромбоцитопения.
<b>Нарушения на имунната система</b> Анафилаксия, алергия/реакции на свръхчувствителност.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Уртикария.
<b>Хепатобилиарни нарушения</b> Остър панкреатит, остър хепатит без холестаза, холестатичен хепатит, холестаза, жълтеница, холестатична жълтеница.
<b>Сърдечни нарушения</b> Аритмии.
<b>Изследвания</b> Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на гама глутамилтрансферазата.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Реакции, свързани с жлъчния мехур*

Соматостатиновите аналози са показали, че инхибират контрактилитета на жлъчния мехур и намаляват жлъчната секреция, което може да доведе до нарушена функция на жлъчния мехур или образуване на жлъчна кал. Образуване на жлъчни камъни е докладвано при 15 до 30% от пациентите на продължително лечение със Sandostatin за s.c. приложение. Честотата в общата популация (на възраст между 40 и 60 години) е от 5 до 20%. Ако се образуват жлъчни камъни, обикновено това протича асимптомно; камъните със симптоматика трябва да се лекуват или чрез дисолуционна терапия с жлъчни киселини, или оперативно.

##### *Стомашно-чревни нарушения*

В редки случаи стомашно-чревните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна непроходимост с прогресивно раздуване на корема, силна болка в епигастриума, повишена чувствителност в корема при физикален преглед и мускулен дефанс.

Известно е, че честотата на стомашно-чревните нежелани събития намалява с течение на времето при продължително лечение.

Появата на стомашно-чревни нежелани ефекти може да се намали, като се избягва приема на храна около времето на s.c. приложение на Sandostatin, което означава инжектиране между храненията или преди лягане.

##### *Свръхчувствителност и анафилактични реакции*

Свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани по време на постмаркетинговия опит. Когато такива реакции се появят, в повечето случаи те засягат кожата, рядко устата и дихателните пътища. Съобщавани са изолирани случаи на анафилактичен шок.

##### *Ефекти на мястото на приложение*

Болка или чувство на парене, изтръпване или загаряване на мястото на s.c. инжекция, със зачервяване и подуване, продължаващо рядко повече от 15 минути. Локалният дискомфорт може да бъде намален, като се остави разтворът да достигне стайна температура преди инжектиране или като се инжектира по-малък обем по-концентриран разтвор.

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Независимо че количеството на отделяните в изпражненията масти може да се повиши, няма данни, че дълготрайната употреба на октреотид води до хранителен дефицит вследствие малабсорбция.

##### *Панкреасни ензими*

В много редки случаи се съобщава за остър панкреатит в рамките на първите часове или дни след s.c. лечение със Sandostatin, който отзвучава при преустановяване на лечението. Освен това се съобщава за панкреатит, индуциран от холелитиаза при пациенти, провеждащи дългосрочно лечение със

Sandostatin s.c.

#### *Сърдечни нарушения*

Брадикардията е честа нежелана реакция при лечение със соматостатинови аналози. При пациентите с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, ранна реполяризация, нисък волтаж, R/S транзиция, ранна прогресия на R вълната и неспецифични промени на ST-T вълната. Не е установена връзка между тези събития и приема на октреотид ацетат, тъй като много от тези пациенти са с подлежащи сърдечни заболявания (вж. точка 4.4).

#### *Тромбоцитопения*

По време на постмаркетинговия опит са докладвани случаи на тромбоцитопения, особено при i.v. лечение със Sandostatin на пациенти с чернодробна цироза. Това състояние е обратимо след преустановяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Има съобщения за ограничен брой случаи на случайно предозиране със Sandostatin при възрастни и деца. При възрастни дозите са в диапазона 2 400-6 000 микрограма/ден, приложени чрез непрекъснатата инфузия (100-250 микрограма/час) или подкожно (1 500 микрограма три пъти дневно). Съобщените нежелани събития са аритмия, хипотония, сърдечен арест, мозъчна хипоксия, панкреатит, стеатозен хепатит, диария, слабост, летаргия, загуба на тегло, хепатомегалия и лактатна ацидоза.

При деца дозите са в диапазона 50-3 000 микрограма/ден, приложени чрез непрекъснатата инфузия (2,1-500 микрограма/час) или подкожно (50-100 микрограма). Единственото съобщено нежелано събитие е лека хипергликемия.

Няма съобщения за неочаквани нежелани събития при пациенти с карцином, които получават Sandostatin 3 000-30 000 микрограма/ден подкожно, разделени на отделни дози.

Лечението при предозиране е симптоматично.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Соматостатин и аналози, АТС код: N01CB02

Октреотид е синтетично производно на октапептида на естествения соматостатин със сходни фармакологични свойства, но със значително удължено действие. Той инхибира патологично повишената секреция на растежния хормон (РХ) и продукцията на пептиди и серотонин в гастро-



ентеро-панкреасната (ГЕП) ендокринна система.

При животни октреотид е по-могъщ инхибитор на освобождаването на РХ, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за потискане на РХ и глюкагон.

Установено е, че при здрави индивиди Sandostatin инхибира:

- освобождаването на РХ, стимулирано от аргинин и хипогликемията, индуцирана от физическо натоварване или инсулин,
- постпрандиалното освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди от ГЕП ендокринна система и аргинин-стимулираното освобождаване на инсулин и глюкагон,
- тиреотропин-релизинг хормон (ТРХ)-стимулираното освобождаване на тиреостимулиращ хормон (ТСХ).

За разлика от соматостатин, октреотид инхибира секрецията на РХ преимуществено пред тази на инсулин и неговото прилагане не е последвано от хиперсекреция на хормони по типа на обратната връзка (напр. РХ при пациенти с акромегалия).

При пациенти с акромегалия Sandostatin намалява плазмените нива на РХ и IGF-1. Понижение на РХ с 50% или повече се наблюдава при до 90% от пациентите, а понижение на плазмените нива на РХ до <5 ng/ml може да бъде постигнато при около половината от случаите. При повечето пациенти Sandostatin намалява значително клиничните симптоми на заболяването като главоболие, оток на кожата и меките тъкани, хиперхидроза, артралгия и парестезия. При пациенти с голям аденом на хипофизата, лечението със Sandostatin може да доведе до намаляване на туморната маса.

При пациенти с функционални тумори на ГЕП ендокринна система, Sandostatin, поради разнообразните си ендокринни действия, повлиява голям брой клинични характеристики. Наблюдава се клинично подобрене и симптоматично повлияване при пациенти, които все още имат оплаквания, свързани с тумора, независимо от предишното лечение, включително операция, емболизация на чернодробната артерия и различни видове химиотерапия, напр. стрептозоцин и 5-флуорурацил.

Ефектите на Sandostatin при различни видове тумори са както следва

#### Карциноидни тумори

Приложението на Sandostatin може да доведе до подобряване на симптомите, особено на зачервяването и диарията. В много случаи това се съпровожда със спад на плазменния серотонин и намалена екскреция в урината на 5-хидроксииндол-оцетната киселина.

#### VIPоми

Биохимичната характеристика на тези тумори представлява хиперпродукция на вазоактивен интестинален пептид (VIP). В повечето случаи приложението на Sandostatin води до облекчаване на тежката секреторна диария, типична за тези състояния, с последващо подобряване на качеството на живот. Това е свързано с подобрене на асоциираните електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, което позволява прекъсване прилагането на ентералните и парентералните течности и допълнителното приложение на електролити. При някои пациенти компютърната томография показва забавяне или спиране на прогресията на тумора или дори намаляване на размера, особено при чернодробни метастази. Клиничното подобрене обикновено се съпровожда с намаляване на плазмените нива на VIP, като те могат да се върнат в нормалните граници.

#### Глюкагономи

Приложението на Sandostatin в повечето случаи води до значително подобрене на некротичния мигриращ обрив, който е характерен за състоянието. Ефектът на Sandostatin върху състоянието на захарния диабет в лека форма, който се наблюдава често, по принцип не води до редукция на нуждата от инсулин или перорални средства, понижаващи кръвната захар. Sandostatin води до

подобрене по отношение на диарията и по този начин повлиява и нарушеното наддаване на тегло. Въпреки че приложението на Sandostatin често води до непосредствено намаление на плазмените нива на глюкагон, то този спад не се поддържа при дълготрайна употреба, независимо от запазеното симптоматично подобрене.

#### Гастрономи/синдром на Zollinger-Ellison

Терапията с инхибитори на протонната помпа или H<sub>2</sub> рецепторни блокери като цяло контролира хиперсекрецията на солна киселина. Независимо от това, диарията, която също е водещ симптом, може да не се повлияе адекватно от инхибиторите на протонната помпа или H<sub>2</sub> рецепторните блокери. Sandostatin може да доведе до допълнително понижаване на хиперсекрецията на солна киселина и свързаните с нея симптоми, включително диарията, тъй като води до потискане на повишените нива на гастрин при някои пациенти.

#### Инсулиноми

Приложението на Sandostatin води до спад на имунореактивния инсулин в кръвта, което може да трае кратко време (около 2 часа). При пациенти с операбилни тумори Sandostatin може да помогне за запазване и поддържане на предоперативна нормогликемия. При пациенти с неоперабилни доброкачествени или злокачествени тумори гликемичният контрол може да се подобри без едновременно поддържане на намалено ниво на инсулин в кръвта.

#### Усложнения след операция на панкреаса

При пациенти, на които предстои операция на панкреаса, пери- и постоперативното приложение на Sandostatin намалява появата на типични следоперативни усложнения (напр. панкреатична фистула, абсцес и последващ сепсис, следоперативен остър панкреатит).

#### Кървящи гастроезофагеални варици

При пациенти с кървящи гастроезофагеални варици поради подлежаща чернодробна цироза, приложението на Sandostatin в комбинация със специфично лечение (напр. склеротерапия) е свързано с по-добър контрол на кървенето и ранните рецидиви, намаляване на необходимостта от вливания и подобряване на 5-дневната преживяемост. Въпреки че точният начин на действие на Sandostatin не е напълно изяснен, се предполага, че Sandostatin намалява спланхниковия кръвоток чрез инхибиране на вазоактивни хормони (напр. VIP, глюкагон).

#### Лечение на ТСХ-секретиращи аденоми на хипофизата

Терапевтичният ефект на Sandostatin е наблюдаван проспективно при 21 пациенти и данните са обединени с тези от поредица от 37 публикувани случая. От 42 пациенти с оценени биохимични показатели, при 81% от пациентите (n=34) резултатите са задоволителни (поне 50% понижаване на ТСХ и частично понижаване на тиреоидните хормони), като при 67% (n=28) има нормализиране на ТСХ и тиреоидните хормони. При тези пациенти терапевтичният отговор се задържа през цялата продължителност на лечението (до 61 месеца, средно 15,7 месеца).

Относно клиничните симптоми, видимо подобрене се съобщава при 19 от 32 пациенти с клиничен хипертиреозидизъм. Намаляване на обема на тумора с повече от 20% се наблюдава при 11 случая (41%), а намаляване с повече от 50% в 4 случая (15%). Най-рано за намаляване на обема на тумора се съобщава след 14 дни лечение.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След s.c. инжекция Sandostatin се резорбира бързо и изцяло. Пикови плазмени концентрации се

достигат в рамките на 30 минути.

### Разпределение

Обемът на разпределение е 0,27 l/kg, а тоталният клирънс 160 ml/min. Свързването с плазмени протеини достига 65%. Количеството Sandostatin, свързано с кръвните клетки е незначително.

### Елиминиране

Полуживотът на елиминиране след s.c. приложение е 100 минути. След i.v. инжекция елиминирането е двуфазно с полуживоти от 10 и 90 минути. При повечето пептиди елиминирането на лекарството е чрез изпражненията, а при приблизително 32% се екскретира непроменено в урината.

### Специални популации пациенти

Нарушената бъбречна функция не повлиява общата експозиция на (AUC) на октреотид, приложен като s.c. инжекция.

Капацитетът на елиминиране може да бъде намален при пациенти с чернодробна цироза, но не и при пациенти с мастна дегенерация на черния дроб.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност при животни не показват особени рискове по отношение на безопасността при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни не показват наличие на тератогенни, ембрио/фетални или други ефекти на октреотид, при родителска доза до 1 mg/kg/ден. Установено е известно изоставане във физиологичния растеж в поколението на плъхове, което е било преходно и се дължи на инхибирането на РХ, вследствие на изразената фармакодинамична активност (вж. точка 4.6).

Не са провеждани специфични проучвания при ювенилни плъхове. В проучванията за пре- и постнатално развитие, е наблюдавано забавяне на растежа и съзряването в F1 поколението на плъхове-майки, при които е прилаган октреотид през цялата бременност и период на лактация. Наблюдава се забавен десцензус на тестисите при мъжкото F1 поколение, но фертилитета на засегнатите F1 мъжки малки остава нормален. Освен това, наблюдаваните по-горе отклонения са били преходни и се счита, че се дължат на инхибирането на РХ.

### Карциногенност/ хронична токсичност

При плъхове, получаващи октреотид ацетат в дневни дози до 1,25 mg/kg телесна маса, предимно при част от мъжките индивиди се наблюдават фибросаркоми на мястото на поставяне на s.c. инжекция след 52, 104 и 113/116 седмици. Локални тумори възникват и при контролните плъхове, като развитието на тези тумори е свързано с нарушена фиброплазия вследствие на продължителния ефект на дразнене на мястото на приложение, който се засилва от киселата млечна киселина/ манитол, използвани като разтворител. Тази неспецифична тъканна реакция изглежда, че е характерна за плъховете. Неопластични лезии не се наблюдават нито при мишки, получаващи ежедневни s.c. инжекции октреотид в дози до 2 mg/kg в продължение на 98 седмици, нито при кучета, лекувани ежедневно с s.c. приложение на лекарството в продължение на 52 седмици.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Млечна киселина  
Манитол (E421)  
Натриев хидрогенкарбонат  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен с посочените в точка 6.6. Октреотид ацетат не е стабилен в разтвори за тотално парентерално хранене (TPN – разтвори).

### **6.3 Срок на годност**

3 години  
Продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне.  
Разреденият разтвор трябва да се използва незабавно след приготвянето му.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.  
Ампулите може да се съхраняват при температура под 30°C за не по-дълго от две седмици.  
За условията на съхранение след отваряне и след разреждане, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Ампула от безцветно стъкло тип I, с една точка за счупване, съдържаща бистър, безцветен разтвор. Опаковката съдържа пет ампули, поставени в картонена поставка и външна кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **Инструкции за приложение и употреба**

Ампулата от 100 микрограма/1 ml е предназначена само за еднократна употреба; тя трябва да се отвори непосредствено преди приложението ѝ, а неизползваната част, да се изхвърли.

### **Подкожно приложение**

Пациенти, които сами ще инжектират лекарството подкожно, трябва да получат точни указания от лекаря или медицинската сестра.

За да се избегнат локални реакции, разтворът трябва да е със стайна температура преди инжектирането. Трябва да се избягват многократни инжекции през малки интервали на инжектиране, на едно и също място.

### **Интравенозна инфузия**

Лекарствата за парентерална употреба трябва да се проверяват визуално преди инжектиране за промяна на цвета и наличието на частички в разтвора. За интравенозна инфузия, продуктът трябва да се разреди преди приложение. Sandostatin (октреотид ацетат) е физически и химически стабилен 24 часа в стерилни физиологични разтвори или стерилни разтвори на декстроза (глюкоза) 5% във вода. Тъй като Sandostatin може да повлияе глюкозната хомеостаза, се препоръчва да се използва физиологичен разтвор вместо разтвор на декстроза. Разредените разтвори са физически и химически

стабилни поне 24 часа при температура под 25°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва разреденият разтвор да се използва веднага. Ако не се използва веднага, за времето и условията на съхранението му преди употреба е отговорен медицинският специалист.

Съдържанието на една ампула от 500 микрограма нормално се разрежда в 60 ml физиологичен разтвор и полученият разтвор трябва да се приложи посредством инфузионна помпа. Това може да се повтори толкова пъти, колкото е необходимо, докато се достигне предписаната продължителност на лечението.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000349

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

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 1994 г.  
Дата на последно подновяване: 04 ноември 2010 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04 февруари 2018 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата [www.bda.bg](http://www.bda.bg)