

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Somatostatin Lyomark, 3 mg, prašak za rastvor za infuziju**

INN: somatostatin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sadrži 3 mg somatostatina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Izgled:

Praška: prašak bele boje, pakovan u ampule od 2 mL

Rekonstituisanog rastvora: bistrina: bistar rastvor

boja: najviše referentni standard B9

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Ozbiljno, akutno krvarenje gastroduodenalnog čira.
- Ozbiljno, akutno krvarenje kod akutnog erozivnog ili hemoragičnog gastritisa.
- Profilaksa postoperativnih pankreatičnih komplikacija posle operacije pankreasa.
- Dodatna terapija za inhibiranje sekrecije ozbiljnih postoperativnih sekretornih fistula pankreasa i gornjeg dela tankog creva.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Ukoliko nije drugačije propisano, sledeće doze se preporučuju prema kliničkom iskustvu:

3,5 mikrograma somatostatina po kg telesne mase na sat, kao kontinuirana intravenska infuzija tokom celog trajanja terapije.

##### *Injekcija saturacione doze:*

U početku se može dati samo jedna saturaciona doza od 3,5 mikrograma somatostatina po kg telesne mase (na primer pacijentu od 75 kg doza od 250 mikrograma somatostatina), razblaženih u 1 mL sterilnog, izotoničnog, apirogenog rastvora natrijum- hlorida, kao spora intravenska injekcija (duže od jednog minuta).

##### *Infuzija doze održavanja:*

Kao doza održavanja, somatostatin se daje kao kontinuirana intravenska infuzija prema opštim preporukama za doziranje (3,5mikrograma/kg/sat)

Telesna masa (kg)	50	60	70	80
Doza (mikrograma/h)	170	200	250	270

U kliničkoj praksi se pojavio internacionalni uglavnom standardizovan režim doziranja od 250 mikrograma po satu. Prema tome, primenjuje se 3 mg na 12 sati i 2 puta po 3 mg na 24 sata.

#### Način i/ili put davanja

Za telesnu masu 70-75 kg i trajanje infuzije od 12 sati, važi sledeći primer:

a) *Infuzija sa perfuzorem*

3 mg somatostatin praška za rastvor za injekciju i/ili infuziju se razblaži u 36 mL sterilnog, apirogenog, izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Ovaj rastvor se izvuče u 50 mL perfuzor šprica. Perfuzor se podese na 3 mL po satu što je jednako 250 mikrograma somatostatina po satu. Zamena infuzije posle 12 sati mora biti veoma brza.

b) *Intravensko kapanje*

3 mg somatostatin praška za rastvor za injekciju i /ili infuziju se rastvara u 480 mL sterilnog, apirogenog, izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Brzina kapanja je tako podešena da obezbeđuje protok od 40 mL po satu, što je jednako 250 mikrograma somatostatina po satu.

Zahteva se stroga kontrola kontinuiteta intravenskog kapanja.

#### Napomena:

Sa aspekta mikrobiološke stabilnosti, pripremljen rastvor somatostatina treba da se upotrebi odmah po pripremanju, a najkasnije u roku 24 sata.

Zbog kratkog poluvremena eliminacije somatostatina, davanje infuzije, ako je to moguće, ne treba prekidati na više od jednog minuta, pošto terapijski uspeh može biti odložen i zahtevano trajanje terapije produženo zbog posledica povratnog (*rebound*) efekta. Prema tome, zamena infuzije, mora biti što je moguće brža da bi se održao konstantan nivo hormona u plazmi.

#### Trajanje terapije

U zavisnosti od indikacije, intravenska infuzija traje:

*50-60 sati* : Krvarenje gastroduodenalnog čira, erozivni i hemoragični gastritis

Iz iskustva je poznato da krvarenje prestaje posle 6-8 sati. Ukoliko se krvarenje nastavi i posle 12-14 sati, mora se odabrati klinička procedura, ako je moguće, nakon ponovljene endoskopije. Kada je krvarenje prestalo, treba nastaviti terapiju lekom Somatostatin Lyomark, još 1 do 2 dana, da bi se sprečilo ponavljanje krvarenja. Da bi se izbegao rizik od krvarenja usled zamene infuzije u kritičnoj fazi, predlaže se zamena infuzije tek posle 24 sata, prvog dana terapije.

*120-140 sati*: Profilaksa postoperativnih pankreasnih komplikacija posle operacije pankreasa.

Davanje somatostatina počinje na početku operacije i nastavlja se bar pet dana, postoperativno. Terapija somatostatinom je komplementarna sa uobičajenom terapijom.

*5-14 dana*: Postoperativne fistule digestivnog trakta i pankreasa

Kontinuitet intravenskog kapanja sa lekom Somatostatin Lyomark je imperativ za uspeh terapije. Postojeća terapija i konzervativna terapija treba da se nastave. Terapija lekom Somatostatin Lyomark treba da se nastavi od jedan do tri dana kroz kompletan tok smanjenja sekrecije fistule da bi se izbegao rebound efekat, pri čemu se predlaže i postepeno smanjenje doze.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Arterijske, šikljajuće hemoragije se moraju lečiti hirurški.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba izbegavati ponavljanje terapije lekom Somatostatin Lyomark, pošto se rizik od senzibilizacije ne može isključiti.

Pedijatrijska populacija:

Somatostatin Lyomark se može koristiti kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina samo kada je jasno indikovano, s obzirom na to da nema dovoljno iskustva sa ovom uzrasnom grupom.

Zbog kratkog poluvremena eliminacije somatostatina, infuziju ne treba prekidati duže od jednog minuta (videti odeljak 4.2 Doziranje i način upotrebe).

Injekciju somatostatina treba davati sporo (otprilike duže od 1 minut), da bi se izbegla ili umanjila neželjena dejstva (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva).

Za vreme terapije treba redovno kontrolisati nivo šećera u krvi (otprilike na 3-4 sata) (videti i odeljak 4.8 Neželjena dejstva). Primena somatostatina može inicijalno voditi do pada nivoa glukoze u krvi zbog inhibicije sekrecije glukagona u krvi. Insulin zavisni pacijenti sa dijabetes melitusom mogu ući u hipoglikemiju ako insulinska terapija ostane nepromenjena. Pad glukoze u krvi je samo prolazan i posle 2-3 sata dolazi do povećanja njenog nivoa u krvi (hiperglikemija), izazvanog simultanom inhibicijom insulinske sekrecije. Pojačana insulinska sekrecija sa posledičnom hipoglikemijom je opisana posle 30 minuta od početka infuzije somatostatina. Istovremeno davanje insulin zavisnih šećera treba, ako je moguće, izbegavati.

Infuzije somatostatina mogu uticati na brzo i evidentno smanjenje renalnog protoka plazme, zapremine glomerularne filtracije i zapremine urina, kao i povećani osmolalitet urina. Prema tome, eliminaciju urina i metabolizam elektrolita treba redovno kontrolisati. (videti odeljak 4.8 ).

Negativno dejstvo intravenske infuzije somatostatina na agregaciju trombocita, i smanjenje koncentracije trombocita (smanjenje broja trombocita), dan posle primanja infuzije somatostatina, je veoma retko opisan.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Somatostatin Lyomark produžava vreme spavanja pod barbituratima i pojačava dejstvo pentetazola.

Istovremeno davanje somatostatina i propranolola (beta blokatora) može da pojača somatostatin-zavisni rast glukoze u krvi. Istovremeno davanje fentolamina (supstanca koja se koristi kod visokog krvnog pritiska) može još pojačati redukcionu uticaj somatostatina na koncentraciju glukoze u krvi. Istovremeno davanje insulin-zavisnih šećera treba izbegavati.

Nivo šećera u krvi treba pažljivo kontrolisati.

##### Osnovne inkompatibilnosti

Rastvori somatostatina, glukoze i fruktoze ne treba da se mešaju, pošto postoji mogućnost Maillard-ove reakcije između redukcionih šećera i amino kiselina.

#### 4.6. Plodnost trudnoća i dojenje

Lek Somatostatin Lyomark ne treba primenjivati tokom trudnoće, peri i postnatalnog perioda i tokom dojenja.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno

#### 4.8. Neželjena dejstva

Za procenu učestalosti neželjenih dejstava koriste se sledeći kriterijumi:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )  
Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )  
Veoma retko ( $< 1/10000$ )  
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Povremeno: Osećaj vrućine

*Gastrointestinalni poremećaji:*

Povremeno: Abdominalni bol, osećaj mučnine, povraćanje, dijareja

*Poremećaji krvi i limfnog sistema:*

Trombocitopenija

*Poremećaji metabolizma i ishrane:*

Nepoznato : hipoglikemija, hiperglikemija (Videti odeljak 4.4)

*Poremećaji nervnog sistema:*

Povremeno: vertigo

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:*

Veoma retko: Respiratorni zastoj (može se lečiti)

*Kardiološki poremećaji:*

Veoma retko: Ventrikularne ekstrasistole

*Vaskularni poremećaji:*

Porast krvnog pritiska (Kada se infuzija brzo daje)

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Povremeno: opšti svrab

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:*

Veoma retko: Intoksikacija vodom, zadržavanje vode, hiponatrijemija i hipoosmolarna koma. Redukcija u protoku renalne plazme, glomerularne filtracione zapremine i zapremine urina, porast osmolalитета urina. (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):  
Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
Fax: +381(0)113951131  
Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Zbog kratkog poluvremena eliminacije somatostatina (1,1-3,0 minuta), intoksikacija je malo verovatna. U slučaju predoziranja sa kliničkim simptomima (videti odeljak 4.8), treba uzeti u obzir simptomatsku terapiju.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi; somatostatin i analozi.

**ATC šifra:** H01CB01

Somatostatin je sintetski tetradekapeptid identičan prirodnom somatostatinu po strukturi i dejstvu.

Terapijsko dejstvo somatostatina je bazirano uglavnom na inhibitornom dejstvu na egzokrine i endokrine sekretorne funkcije gornjeg digestivnog trakta kao i na smanjenju cirkulacije u splahničnoj regiji.

Sledeći opsežni mehanizmi su detaljno razmatrani i odnose se na farmakološku efikasnost somatostatina:

- a) Kod *gastrointestinalnog krvarenja gornjeg dela GIT-a*:
  - inhibicija bazalnog i pentagastrin-stimulisanog gastričnog lučenja kiseline
  - inhibicija lučenja pepsina
  - inhibicija lučenja gastrina
  - smanjenje cirkulacije u organima splahnične regije za otprilike 28% pri dozi od 250 mikrograma/satu somatostatina
  
- b) Kod *profilakse postoperativnih komplikacija* posle operacije pankreasa kao i inhibicije sekrecije ozbiljnih sekretornih postoperativnih fistula pankreasa i gornjeg dela tankog creva.
  - Inhibicija egzokrinog pankreasnog lučenja

Uticao somatostatina na nivo glukoze u krvi (vidi odeljak 4.8) izazvan je inhibicijom endokrinog pankreasnog lučenja (glukagon, insulin). Osetljivost na somatostatin  $\alpha$  ćelija koje proizvode glukagon, inicijalno je četiri puta veća od osetljivosti  $\beta$ ćelija koje proizvode insulin, što može dovesti do inicijalnog pada glukoze u krvi. Ipak kasnije dolazi do povećanja u nivou glukoze u krvi zbog zakasnele ozbiljne inhibicije insulinske sekrecije.

Kod pacijenata sa cirozom jetre posmatralo se smanjenje hepatičnog klirensa na indocijanin zeleno tj. metabolička aktivnost jetre. Postoje kontradiktorni podaci o uticaju somatostatina na cirkulaciju krvi jetre.

Stimulacija sekrecije ADH somatostatinom može dovesti do smanjenja urinarne zapremine i povećanja osmolarnosti urina (videti odeljak 4.8.)

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske infuzije somatostatina, radioimunoispitivanjem su izmerena sledeća poluvremena eliminacije:

- *Zdrave osobe*: 1,1-3,0 min.
- *Pacijenti sa hroničnim oboljenjem jetre*: 1,2-4,8 min
- *Pacijenti sa renalnom insuficijencijom*: 2,6-4,9 min

Zbog veoma kratkog poluvremena eliminacije, somatostatin mora da se daje kao kontinuirana infuzija.

Način i mesto razlaganja somatostatina nije tačno poznato. Razlaganje je verovatno potpomognuto proteinazama u plazmi, bubrezima i jetri.

### Druge napomene:

Zbog kratkog poluvremena eliminacije, infuziju ne treba prekinuti, ako je to moguće, na duže od jedne minute, pošto uspeh terapije i traženo vreme terapije mogu biti prolongirani zbog povratnog (*rebound*) efekta. Promena infuzije treba da se izvede što je moguće brže zbog održavanja konstantnog nivoa u plazmi

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

### a) *Akutna toksičnost*

Studije akutne toksičnosti kod različitih životinjskih vrsta su dale vrednosti za LD<sub>50</sub> za intravensku primenu između 10 mg i 35mg/kg telesne mase. (Videti i odeljak 4.9)

### b) *Hronična toksičnost/subhronična toksičnost*

Studije subhronične toksičnosti kod različitih životinjskih vrsta (glodari i ne-glodari) nisu dale dokaze o toksičnom efektu aktivne supstance.

### c) *Mutageni i kancerogeni potencijal*

Somatostatin nije ispitan na mutagene efekte. Kao endogena supstanca, u terapijskim koncentracijama, somatostatin je u ovom pogledu bezbedan.

Dugoročne studije na kancerogene efekte kod životinja nisu dostupne.

### d) *Reproduktivna toksičnost*

Somatostatin nije adekvatno testiran u pogledu reproduktivne toksičnosti. Nije bilo teratogenih efekata kod miševa u reproduktivnom periodu (doza 10000 mikrograma/kg telesne mase). Zbog različitih inhibitornih efekata somatostatina, njegovo davanje nije indikovano za vreme trudnoće.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina;

Natrijum-hidroksid.

### 6.2. Inkompatibilnost

Somatostatin i rastvore glukoze ili fruktoze ne treba mešati, pošto postoji mogućnost Maillard-ove reakcije između redukcionih šećera i amino kiselina.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe je 3 godine.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor se mora odmah upotrebiti . Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja u toku upotrebe, kao i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, a vreme obično ne sme da bude duže od 24 sata na temperaturi 25°C, osim ukoliko rekonstitucija nije izvršena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od stakla (staklo tip I) zapremine 2 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSLAC DOZVOLE**

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

## **8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03189-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 07.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.