

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Кл. м. РУ	2943 / 16.09.08
Сдобрено:	21 / 29.07.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sandostatin® LAR® 10 mg powder and solvent for suspension for injection

Сандостатин® ЛАР® 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия

Sandostatin® LAR® 20 mg powder and solvent for suspension for injection

Сандостатин® ЛАР® 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия

Sandostatin® LAR® 30 mg powder and solvent for suspension for injection

Сандостатин® ЛАР® 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е октреотид (octreotide) свободен пептид – 10 mg, 20 mg или 30 mg, представляващ 4,15% от общото тегло, еквивалентен на 4,65% октреотид ацетат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия.

Прах: бял до почти бял прах.

Разтворител за инжекционна суспензия: бистър безцветен разтвор.

Sandostatin® LAR представлява инжекционна депо-форма на октреотид с пролонгирано действие. Прахът (микросфери за инжекционна суспензия) трябва да се суспендира с разтворителя/носителя непосредствено преди интрамускулно инжектиране.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

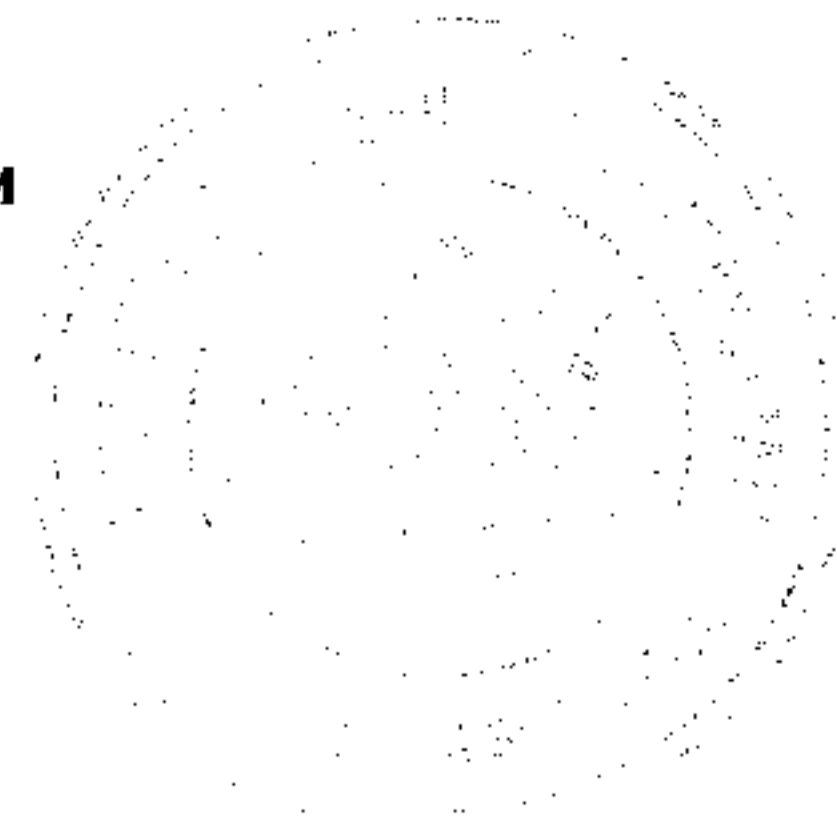
4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с акромегалия:

- при които е постигнат добър контрол с подкожно лечение със Sandostatin
- при които оперативното лечение или лъчетерапията са противопоказани или са се оказали неефективни; или в междинния период, до постигане на пълен ефект от лъчетерапията (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Лечение на пациенти с функционални тумори на гастро-ентеро-панкреатичната ендокринна система, при които е постигнат добър симптоматичен контрол с подкожно приложение на Sandostatin:

- карциноидни тумори с клиника на карциноиден синдром
- VIPоми (випоми)
- глюкагономи



- гастриноми/синдром на Золингер-Елисън
- инсулиноми - за предоперативен контрол на хипогликемията и за поддържаща терапия
- тумори, секретирани соматотропин-рилизинг фактор – (GRFоми)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Sandostatin LAR може да се прилага само под формата на дълбока интраглютеална инжекция. Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка поредна апликация - един път в левия, един път в десния глютеален мускул и т. н. (вж. 6.6. Инструкции за употреба).

Акромегалия

При пациенти, при които е постигнат добър контрол със Sandostatin подкожно, се препоръчва лечението да започне с прилагане на 20 mg Sandostatin LAR през 4-седмичен интервал в продължение на 3 месеца. Лечението със Sandostatin LAR може да започне на следващия ден след приложение на последната доза подкожен Sandostatin. Последващата корекция на дозата трябва да се базира на нивата на растежния хормон (GH) и на концентрациите на инсулино-подобния растежен фактор 1/соматомедин С (IGF 1), както и на клиничните симптоми.

При болните, при които не е постигнат пълен контрол върху клиничните и биохимичните параметри (GF; IGF 1) в рамките на този 3-месечен период (концентрация на GF над 2,5 µg/l), дозата може бъде повишена до 30 mg на всеки четири седмици.

При пациенти, при които след тримесечно лечение с 20 mg Sandostatin LAR, се отчита запазване на концентрацията на GH под 1 µg/l, нормализиране на серумната концентрация на IGF 1 и отзвучаване на по-голяма част от обратимите симптоми на акромегалията, дозата може да се намали до 10 mg през 4 седмици. В този случай обаче е необходимо внимателно проследяване на концентрациите на GF и IGF 1 и на клиничните прояви/симптоми на заболяването.

При пациенти на стабилна доза Sandostatin LAR е необходимо серумните концентрации на GH и IGF 1 да бъдат мониторираны на всеки 6 месеца.

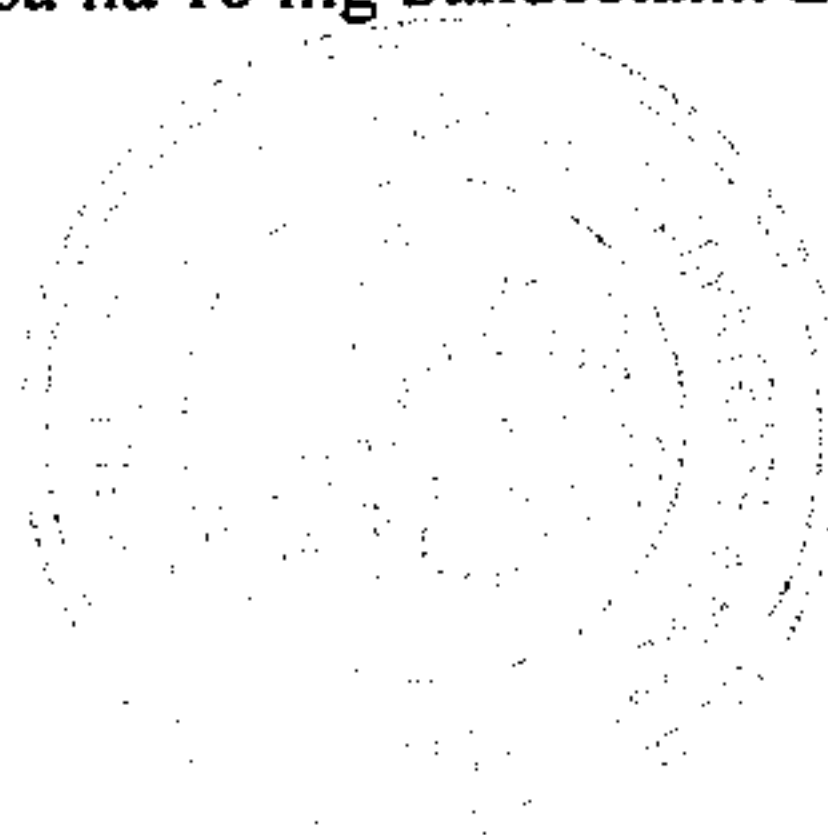
При пациенти, при които оперативното лечение или лъчетерапията са противопоказани или са се оказали неефективни, както и в междинния период до постигане на пълен ефект от лъчетерапията, се препоръчва кратък тест-период (изпитателен период) на подкожно приложение на Sandostatin за преценка на терапевтичния отговор и системната поносимост към октреотид преди започването на лечението със Sandostatin LAR в описаните по-горе дози.

Гастро-ентеро-панкреатични ендокринни тумори

При пациенти, при които е постигнат добър контрол при подкожното приложение на Sandostatin, се препоръчва лечението да започне с 20 mg Sandostatin LAR през 4 седмици. След прилагане на първата инжекция Sandostatin LAR, лечението с подкожен Sandostatin трябва да продължи две седмици с предходната ефективна доза.

При пациенти, които не са били лекувани със Sandostatin подкожно, се препоръчва да се започне за кратък период (2 седмици) с трикратни дневни подкожни апликации на Sandostatin в доза 0,1 mg, за да се прецени терапевтичният отговор и системната поносимост към октреотид преди започване на лечението със Sandostatin LAR в описаните по-горе дози.

При пациенти, при които е постигнат добър контрол на симптомите и биологичните маркери след провеждане на 3-месечно лечение, дозата може да се редуцира на 10 mg Sandostatin LAR на всеки 4 седмици.



При болни, при които симптомите са само частично овладяни след проведен 3-месечен курс на лечение, дозата може да се повиши до достигане на 30 mg Sandostatin LAR на всеки четири седмици.

В дните, когато симптомите, свързани със съответния гастро-ентеро-панкреатичен тумор станат по-силно изразени в хода на лечение със Sandostatin LAR, се препоръчва допълнително прилагане на подкожен Sandostatin в доза, каквато е била използвана преди започване на лечението със Sandostatin LAR. Това може да се случи предимно през първите два месеца на лечението до постигане на терапевтична концентрация на октреотид.

Употреба при болни с нарушена бъбречна функция

Нарушената бъбречна функция не оказва влияние върху общата експозиция (AUC) на октреотид, когато той се използва под формата на Sandostatin за подкожно приложение. Поради това не е необходима корекция на дозата на Sandostatin LAR.

Употреба при болни с нарушена чернодробна функция

При проучвания, проведени със Sandostatin за подкожно и венозно приложение е установено, че елиминационната способност намалява при болните от цироза, но не и при пациентите със стеатоза на черния дроб. Поради широката терапевтична ширина на октреотид, не е необходима корекция на дозата на Sandostatin LAR при чернодробна цироза.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

При проучвания, проведени със Sandostatin за подкожно приложение, не се е наложила корекция на дозата при пациенти на и над 65-годишна възраст. По тази причина в тази възрастова група не е необходима корекция на дозата на Sandostatin LAR.

Употреба при деца

Опитът със Sandostatin LAR в детска възраст е ограничен.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за свръхчувствителност към октреотид или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1 Списък на помощните вещества).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

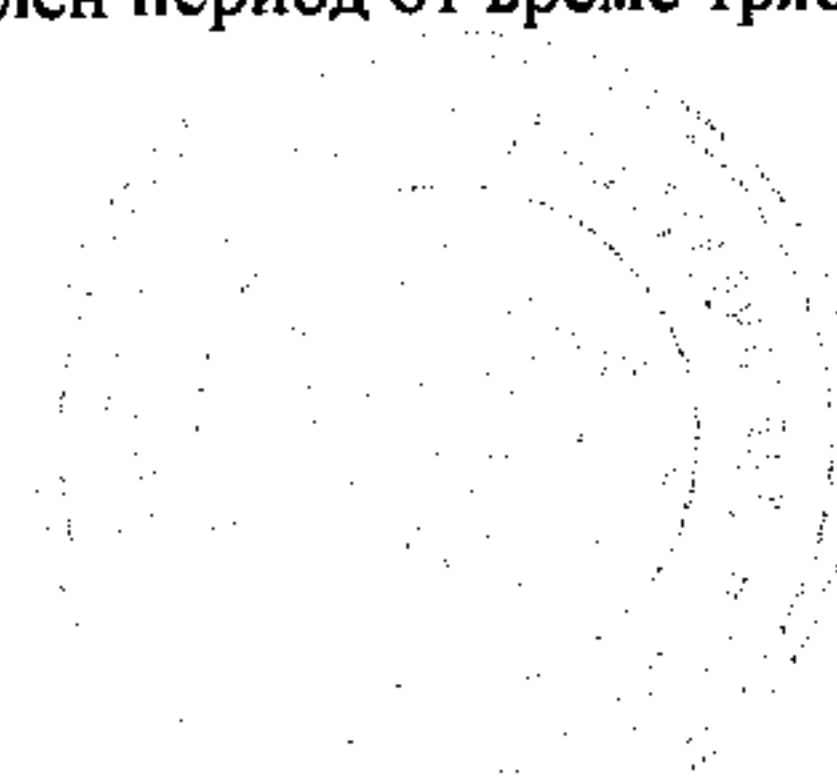
Общи

Тъй като GH-секретиращите хипофизарни тумори може понякога да нарастват по размери, причинявайки сериозни усложнения (напр. нарушения на зрителното поле), много важно е всички пациенти да бъдат внимателно проследявани. При наличие на признаци за туморно нарастване е необходимо предприемането на алтернативни терапевтични мерки.

Терапевтичните действия на понижаване на стойностите на растежния хормон (GH) и нормализиране на концентрацията на инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGF-1) при жени с акромегалия биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечение с octreotide жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

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

Събития свързани със сърдечносъдовата система



Докладвани са нечести случаи на брадикардия. Може да се наложи коригиране на дозата при лекарства като: бета-блокери, блокери на калциевия канал или лекарства за контрол на водния и електролитен баланс.

Събития свързани с жлъчния мехур

При 15-30% от пациентите, лекувани дълго време със Sandostatin за подкожно приложение, е описано образуването на жлъчни камъни. Разпространението в общата популация от населението (възраст 40-60 години) е около 5-20%. Продължителното лечение със Sandostatin LAR на болни с акромегалия или гастро-ентеро-панкреатични тумори не води до повишаване честотата на образуване на жлъчни камъни в сравнение с подкожното лечение със Sandostatin. Препоръчва се ултразвуково изследване на жлъчния мехур, както преди начало на лечението, така и през 6-месечни интервали в хода на лечение със Sandostatin LAR. Ако все пак се появят камъни в жлъчния мехур, то те обикновено са асимптоматични. Симптоматичната холелитиаза трябва да се лекува или чрез дисолуционна терапия с жлъчни киселини или хирургично. (Вж. "Препоръки за лечение на пациенти, развили жлъчно-каменна болест в хода на лечение със Sandostatin LAR").

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагон и инсулин, Sandostatin LAR може да повлияе глюкозната регулация. Може да бъде нарушен пост-прандиалния глюкозен толеранс. Както е докладвано при пациенти, лекувани със Sandostatin s.c. в някои случаи, може да се провокира състояние на персистираща хипергликемия в резултат от хронично приложение.

При пациенти със съпътстващ тип I захарен диабет Sandostatin LAR е вероятно да повлиява регулацията на глюкозата и необходимостта от инсулин да се намали. При пациенти, които не са диабетно болни и такива с тип II диабет, с частично неувредени инсулинови резерви, подкожното прилагане на Сандостатин може да доведе до повишаване на пост-прандиалната гликемия. Затова е необходимо внимателно проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетната терапия.

При пациенти с инсулиноми, поради факта че октреотид инхибира в по-голяма степен секрецията на GH и глюкагон, отколкото на инсулина, и поради по-краткия период на инхибиране на действието на инсулина, хипогликемията може да се задълбочи и пролонгира. Тези болни трябва да се проследяват много внимателно.

Хранене

Октреотид може да промени абсорбцията на хранителни мазнини при някои пациенти.

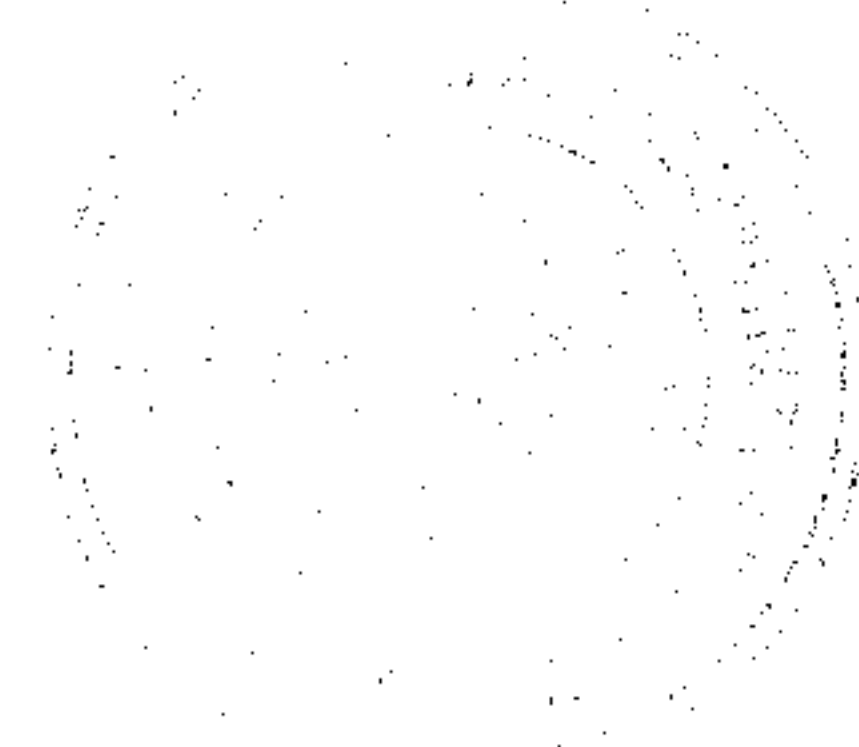
При някои от пациентите на лечение с октреотид, са наблюдавани намалени нива на витамин B₁₂, и тест на Шилинг извън нормата. При лечение със Sandostatin LAR на пациенти с анамнеза за липса на витамин B₁₂, се препоръчва проследяване на нивата на витамин B₁₂.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Октреотид намалява чревната резорбция на циклоспорин и забавя тази на циметидин.

Едновременното приемане на октреотид и бромокриптин повишава бионаличността на бромокриптин.

Ограничен брой публикации показват, че аналозите на соматостатин могат да намалят метаболитния клирънс на съединенията, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите, което може би се дължи на супресията на растежния хормон. Тъй като не може да бъде изключено, че октреотид притежава такъв ефект, други лекарства, метаболизирани главно чрез CYP3A4 и имащи нисък терапевтичен индекс (напр. хинидин, терфенадин) трябва да бъдат използвани с повишено внимание.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. При опита след пускане на лекарствения продукт на пазара, са съобщени данни за ограничен брой експозирани бременности при пациенти с акромегалия, като в половината от тези бременности обаче резултатът не е известен. По-голяма част от жените са подложени на прием на октреотид по време на първия триместър от бременността в дози в интервала от 100-300 микрограма/дневно Сандостатин подкожно или 20-30 mg/месечно Сандостатин ЛАР. При приблизително две трети от случаите с известен изход жените са избрали да продължат лечението с октреотид по време на бременността. В по-голяма част от случаите с известен изход има съобщения за нормални новородени, както и няколко случая на спонтанни аборти по време на първия триместър и няколко индуцирани аборта.

Няма случаи на вродени аномалии или малформации причинени от употребата на октреотид в случаите, които съобщават за изхода от бременността.

Проучванията при животни не показват директен или индиректен увреждащ ефект по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие, с изключение на някои преходни ретардации на физиологичния растеж (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност)

Сандостатин трябва да се предписва при бременни жени само ползите за пациента надвишават риска (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира с човешката кърма. Проучвания при животни са показали екскреция на октреотид с кърмата. По време на леченето със Sandostatin пациентките не трябва да кърмят.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влиянието на Sandostatin LAR върху способността за шофиране и работа с машини.

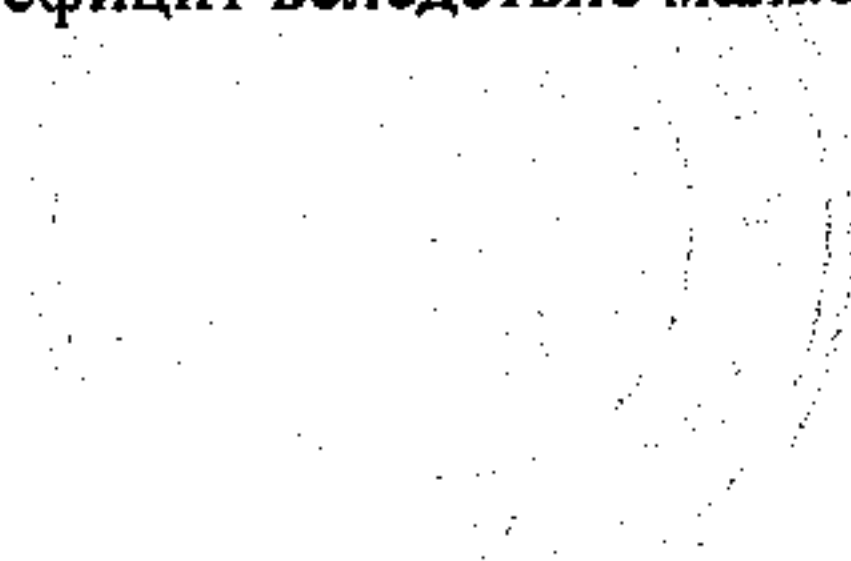
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на прилагането на октреотид са стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система, жлъчно-чернодробни нарушения и нарушения на метаболизма и храненето.

Най-често докладваните нежелани реакции при клинични проучвания с октреотид са диария, стомашна болка, гадене, флатуленция и главоболие, холелитиаза, хипергликемия и констипация. Други често съобщавани нежелани реакции са замаяност, локализирана болка, жлъчна утайка, тиреоидна дисфункция (напр. понижен тиреостимулиращ хормон [TSH], понижен общ T4 и понижен свободен T4), редки изпражнения, нарушен глюкозен толеранс, повръщане, астения и хипогликемия.

В редки случаи гастроинтестиналните нежелани реакции могат да наподобяват остра чревна обструкция с прогресивно раздуване на стомаха, силна болка в епигастриума, тежест в стомаха и мускулен дефанс.

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



В много редки случаи остър панкреатит е бил докладван в рамките на първите часове до дни от лечението със Sandostatin s.c. и е отзвучал след преустановяване на лечението. Освен това, иницииран от холелитиаза панкреатит е бил докладван при пациенти на дългосрочна терапия със Sandostatin s.c.

При пациентите с акромегалия и карциноиден синдром, са наблюдавани промени в ЕКГ като удължаване на QT интервала, обръщане на осите, ниско напрежение, ранна реполяризация, R/S преход, ранна прогресия на R вълната, неспецифични промени на ST-T вълните. Връзка между тези събития и октреотид ацетат не е установена, тъй като много от тези пациенти са с основни сърдечни заболявания (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Изброените в Таблица 1 нежелани лекарствени реакции, са събрани по време на клинични проучвания с октреотид:

Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изолирани съобщения. Във всяка група по честота, нежеланите реакции са изброени по ред на намаляване на тежестта им.

Таблица 1 Нежелани реакции съобщени в клинични проучвания

Гастроинтестинални нарушения	
Много чести:	Диария, коремна болка, гадене, констипация, флатуленция.
Чести:	Диспепсия, повръщане, подуване на корема, стеаторея, редки изпражнения, промяна в оцветяването на изпражненията.
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие.
Чести:	Замаяност.
Ендокринни нарушения	
Чести:	Хипотиреоидизъм, тиреоидна дисфункция (напр. понижен TSH, понижен общ T4, и понижен свободен T4).
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести:	Холелитиаза.
Чести:	Холецистит, билиарна утайка, хипербилирубинемия.
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Хипергликемия.
Чести:	Хипогликемия, нарушен глюкозен толеранс, анорексия.
Нечести:	Дехидратация.
Общи нарушения и нарушения на мястото на	

приложение	
Много чести:	Болка локализирана на мястото на инжектиране.
Изследвания	
Чести:	Повишени стойности на трансаминазите.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Сърбеж, обрив, алопеция.
Дихателни нарушения	
Чести:	Диспнея.
Сърдечни нарушения	
Чести:	Брадикардия
Нечести:	Тахикардия.

Пост-маркетингови проучвания.

Описаните в Таблица 2 спонтанно съобщени нежелани лекарствени реакции, са съобщени доброволно и не винаги е възможно достоверно да се определи честотата или причинно-следствените връзки с употребата на лекарството.

Таблица-2 Нежелани лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения

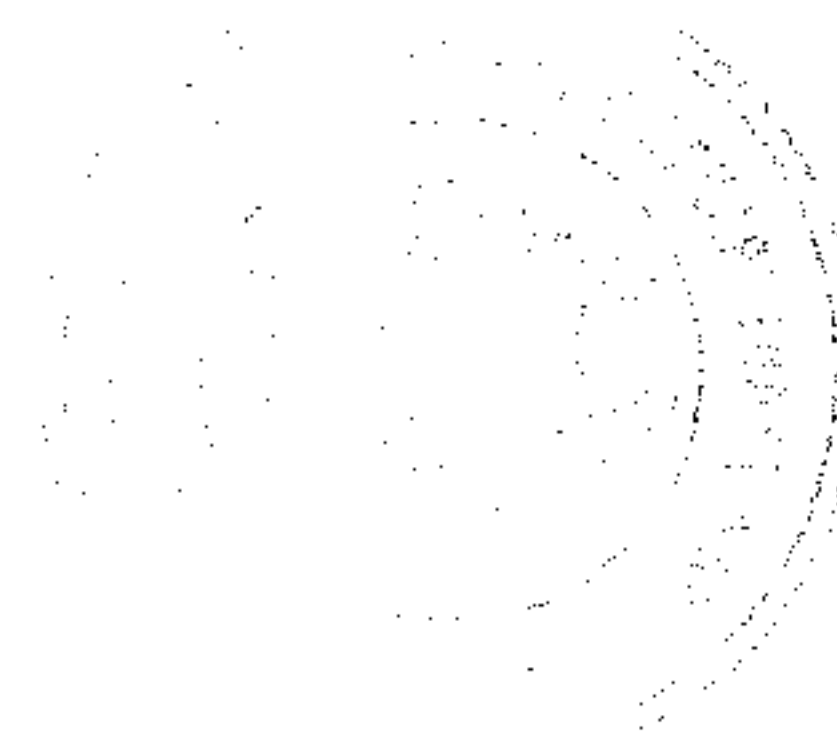
Имунни нарушения Анафилаксия, алергия/реакции на свръхчувствителност.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Уртикария
Хепатобилиарни нарушения Остър панкреатит, остър хепатит без холестаза, холестатичен хепатит, холестаза, иктер, холестатичен иктер.
Сърдечни нарушения Аритмии.
Изследвания Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на гама глутамил трансферазата.

4.9 Предозиране

Има съобщения за ограничен брой случаи на случайно предозиране със Sandostatin LAR. Дозите са в интервала от 100 mg до 163 mg/месечно Sandostatin LAR. Единствените съобщени нежелани реакции са топли вълни.

Има съобщения за пациенти с карцином, които получават Sandostatin LAR в дози до 60 mg/месечно и до 90 mg/2 седмици. Тези дози като цяло са добре толерирани. Въпреки това са съобщени следните нежелани реакции: често уриниране, умора, депресия, тревога, липса на концентрация.

Лечението на предозирането е симптоматично.



5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: антирастежен хормон. АТС код: H01CB02.

Октреотид представлява синтетичен октапептиден дериват на естествено съществуващия соматостатин с подобни фармакологични свойства, но със значително пролонгирано действие. Той инхибира патологично повишената секреция на растежен хормон (GH) и тази на пептидите и серотонина, произвеждани в гастро-ентеро-панкреатичната ендокринна система.

При *животни* октреотид е по-могъщ инхибитор на секрецията на растежен хормон, глюкагон и инсулин в сравнение с естествения соматостатин, с по-висока селективност по отношение потискането на растежния хормон и глюкагона.

При *здрави индивиди* октреотид, подобно на соматостатин инхибира:

- секрецията на растежен хормон, стимулирана от аргинин, физическо натоварване и предизвиканата с инсулин хипогликемия
- пост-прандиалното отделяне на инсулин, глюкагон, гастрин и други пептиди, отделяни от гастро-ентеро-панкреатичната ендокринна система и аргинин-стимулираното отделяне на инсулин и глюкагон.
- тиреотропин-рилизинг-хормон - индуцираното отделяне на тиреотропен хормон.

За разлика от соматостатина, октреотид инхибира секрецията на растежен хормон в по-голяма степен, отколкото тази на инсулин и след прилагането му не е била наблюдавана rebound-хиперсекреция на хормони (напр. растежен хормон при пациенти с акромегалия).

При *пациенти с акромегалия* прилагането на Sandostatin LAR-галенова форма на октреотид, подходяща за въвеждане през интервал от 4 седмици, води до постигане на постоянна терапевтична серумна концентрация с последващо стабилно понижаване на нивата на растежния хормон и нормализиране на концентрацията на инсулино-подобен растежен фактор 1 при по-голяма част от болните. При повечето пациенти Sandostatin LAR значително потиска проявите на клинични симптоми на болестта като главоболие, усилено потене, парестезии, лесна уморяемост, остеоартралгии и carpal tunnel syndrome. При пациенти с аденоми на хипофизата, секретирани растежен хормон, които не са лекувани от акромегалия, Sandostatin LAR е довел до намаляване на туморния обем с >20 % при значима част от пациентите (50%).

При *болни с функциониращи тумори на гастро-ентеро-панкреатичната ендокринна система*, лечението със Sandostatin LAR осигурява продължителен контрол на симптомите на заболяването. Ефектът от употребата на октреотид при различните гастро-ентеро-панкреатични тумори е както следва:

Карциноидни тумори: Прилагането на октреотид води до подобряване на симптомите и по специално на диарията и флъшовите. В много от случаите това е съпроводено от спадане на плазмените нива на серотонина и намаляване на екскрецията с урината на 5-хидрокси-индолацетна киселина.

VIРоми: Тези тумори се характеризират със свръхпродукция на вазоактивен интестинален пептид. В повечето случаи прилагането на октреотид води до намаляване на тежката секреторна диария, характеризираща това заболяване, с последващо повишаване на качеството на живот. Това е придружено от подобрене на съпътстващите електролитни нарушения, напр. хипокалиемията, което дава възможност за преустановяване на заместителната ентэрална и парентерална терапия с електролити. При някои болни данните от компютър-томографското изследване сочат забавяне или спиране на нарастването на тумора и дори неговото намаляване, особено в случаите на чернодробни метастази. Клиничното подобрене обикновено е съпроводено от понижаване на плазмените нива на вазоактивния интестинален пептид до границите на нормата.

Глюкагономи: Прилагането на октреотид води в повечето случаи до съществено подобрене на миграцията некролитичен еритем, характерен за това състояние. Ефектът на октреотид върху съпътстващия леко изразен захарен диабет е незначителен и в повечето случаи не води до намаляване на необходимостта от инсулин или перорални антидиабетни средства. Октреотид води до подобряване на диарията и по този начин на наддаването на тегло при засегнатите пациенти. Въпреки че прилагането на октреотид често води до бързо спадане на плазмените нива на глюкагона, това понижаване обикновено не се задържа продължително време след апликацията, независимо от клиничното подобрене.

Гастринноми/Синдром на Золингер-Елисън: Независимо, че лечението с инхибитори на протонната помпа или инхибитори на H₂-рецепторите води до подобрен контрол на рецидивиращите пептични язви в резултат на хроничната гастрин-стимулирана хиперсекреция на стомашна киселина, този контрол може да бъде непълен. Силно изразен симптом при това заболяване може да бъде и диарията, която не се повлиява от гореспоменатото лечение. Употребата на октреотид самостоятелно или в комбинация с инхибитори на протонната помпа или H₂-рецепторни антагонисти води до намаляване на хиперсекрецията на стомашна киселина и подобряване на симптомите, включително и на диарията. Възможно е добро повлияване и на други симптоми, вероятно дължащи се на продукцията на пептиди от страна на тумора, като напр. горещите вълни. При някои от болните се отчита спадане плазмените нива на гастрин.

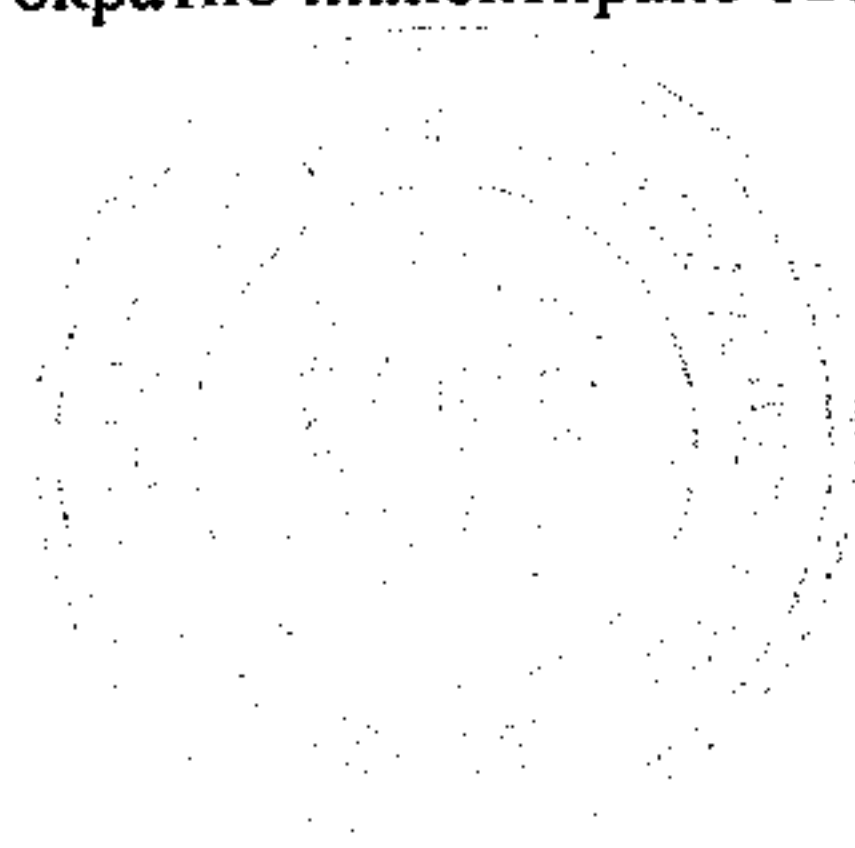
Инсулиноми: Прилагането на октреотид води до спадане на нивото на имунореактивния инсулин. При пациенти с операбилни тумори октреотид може да доведе до възстановяване и поддържане на нормогликемията предоперативно. При пациенти с иноперабилни доброкачествени или злокачествени тумори, гликемичният контрол може да се подобри дори при липса на продължителна редукция на нивата на циркулиращия инсулин.

Тумори, секретирани соматотропин-рилизинг фактор (GRFоми): Тези редки тумори се характеризират със свръхпродукция на соматотропин-рилизинг фактор самостоятелно или в комбинация с други био-активни пептиди. Октреотид води до подобряване на симптомите на предизвиканата от заболяването акромегалия. Това вероятно се дължи на инхибиране на секрецията на соматотропин-рилизинг фактор и растежен хормон и в резултат от терапията може да се наблюдава намаляване на размера на увеличената хипофизна жлеза.

5.2. Фармакокинетични свойства

След прилагане на еднократна мускулна инжекция на Sandostatin LAR серумната концентрация на октреотид достига преходно пиково ниво около 1 час след въвеждането и започва да намалява прогресивно до достигане на невъзможно за отчитане ниво около 24 часа по-късно. След достигането на пиково ниво през първия ден, при болшинството от пациентите в следващите 7 дни, нивото на октреотид се запазва в подтерапевтични граници. След това концентрацията на октреотид започва да нараства отново, достига фаза на плато на 14-ия ден и остава относително постоянна през следващите 3-4 седмици. Пиковото ниво през първия ден е по-ниско от нивата по време на плато-фазата. Не повече от 0,5% от освобождаването на лекарството става през първия ден от въвеждането му. След 42-ия ден концентрацията на октреотид започва бавно да намалява в съответствие с фазата на деградация на полимерния матрикс на лекарствената форма.

При пациенти с акромегалия средните концентрации на октреотид във фазата на плато след въвеждане на 10 mg, 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR са съответно 358 ng/l, 926 ng/l и 1710 ng/l. Серумните steady-state концентрации на октреотид достигнати след 3 инжекции през интервал от 4 седмици са по-високи и могат да се получат след умножаване на горните концентрации по множител 1,6 и 1,8 и отговарят на 1557 ng/l и 2384 ng/l след многократно инжектиране съответно на 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR.



При пациенти с карциноидни тумори средната steady-state концентрация на октреотид след многократно инжектиране съответно на 10 mg, 20 mg и 30 mg Sandostatin LAR през интервал от четири седмици също нараства право-пропорционално на дозата и достига нива от съответно 1231 ng/l (894), 2620 ng/l (2270) и 3928 ng/l (3010).

За 28-месечен период на приложение на Sandostatin LAR не е била наблюдавана кумулация над нивата, очаквани от профилите на припокриващо се освобождаване.

Фармакокинетичният профил на октреотид след инжекционното въвеждане на Sandostatin LAR отразява профила на освобождаване на полимерния матрикс и неговата био-деградация. След като веднъж е освободен в системното кръвообращение, октреотид се разпределя в съответствие с познатите му фармакокинетични свойства, описани при формата за подкожно приложение. Обемът на разпределение на октреотид при steady-state е 0,27 l/kg, а общият телесен клирънс е 160 ml/min. Свързването с плазмените протеини е 65%. Не се наблюдава свързване с кръвните клетки.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания на острата токсичност на октреотид при мишки показват, че при венозно приложение LD50 е 72 mg/kg, а при подкожно приложение е 470 mg/kg. При плъхове LD50 е определена на 18 mg/kg. Октреотид ацетат е бил понасян добре от кучета под формата на венозен болус до прилагане на доза от 1 mg/kg.

Токсичност при многократно въвеждане

В едно проучване на токсичността при многократни въвеждания при плъхове, в продължение на 21 седмици, през интервал от 4 седмици, са им били въведени мускулно 2,5 mg/kg Sandostatin LAR под формата на 50 mg микросфери. При направените некропсии на 26-тата седмица не е наблюдавана свързана с лекарството некропсична находка. Единствената хистопатологична находка е била в мястото на инжектиране при третираните и контролните животни, където микросферите са провокирали образуването на обратим грануломатозен миозит. След еднократно мускулно инжектиране на Sandostatin LAR при плъхове и зайци, био-деградацията на микросферите е била пълна на 75-ия ден след въвеждането им и при двата вида животни.

Мутагенност

При проведените *in vitro* опити върху валидирани за тестване на клетъчни системи от бактерии и бозайници, октреотид и/или неговите метаболити не са показали мутагенен потенциал. Само при високи и цитотоксични концентрации, при *in vitro* опити с клетки на Китайски хамстери V79 е била отбелязана повишена честота на хромозомни промени. При *in vitro* опити с човешки лимфоцити обаче, октреотид ацетат не е довел до повишаване на хромозомните аберации. При опити *in vivo* не е установена кластогенна активност в костния мозък на мишки, третирани с октреотид венозно /микронуклеарен тест/ и не е била наблюдавана генотоксичност у мъжки мишки при провеждането на тест за възстановяване на ДНК в главичките на сперматозоиди. При провеждането на валидирано *in vitro* изследване при бактерии микросферите не са показали мутагенен потенциал.

Карциногенност/хронична токсичност

В проучвания с плъхове, на които е бил инжектиран подкожно Sandostatin в дневна доза до 1,25 mg/kg, предимно у някои мъжки животни е била установена появата на фибросаркоми в мястото на инжектиране на 52-ата, 104-ата и 113/116-ата седмици. Локални тумори са се появили и у контролните животни, поради което развитието им може да бъде обяснено с фиброплазията, предизвикана от продължителния дразнещ ефект в мястото на инжектиране, подсилен от носителя - млечна киселина/манитол. Тази неспецифична тъканна реакция е била характерна само за

плъховете. Подобни неопластични промени не са били установени нито при мишки, третирани с дневни дози Sandostatin подкожно до 2 mg/kg в течение на 98 седмици, нито при кучета, третирани с дневни подкожни дози Sandostatin в продължение на 52 седмици.

При 116-седмично проучване на канцерогенността у плъхове, на които е бил прилаган Sandostatin подкожно, е била установена появата на ендометриални аденокарциноми, чиято честота на поява е достигала статистически значимо ниво при най-високите дози от 1,25 mg/kg дневно. Тази находка е била придружена от повишена честота на ендометрит, намален брой на яйчниковите жълти тела, понижена честота на поява на аденоми на млечната жлеза и наличието на жлезиста и луменална дилатация на матката, сочещи наличие на хормонален дисбаланс. Наличната информация ясно показва, че появата на ендокринно-медирирани тумори при плъхове е специфична за плъховете и не е от значение при хората.

Репродуктивна токсичност

При прилагането на подкожни дози до 1 mg/kg дневно при женски плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на фертилитета, както и при пре-, пери- и постнаталното развитие на потомството. Наблюдаваното известно забавяне на растежа при кученца е било преходно и се дължи на инхибирането на секрецията на растежен хормон, дължащо се на силната фармакодинамична активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Флакон

поли (DL-лактид-ко-гликолид) запълнен на 78,35%, стерилен манитол 17%.

Предварително напълнени спринцовки

Една предварително напълнена спринцовка (разтвор за парентерално приложение) съдържа: натриева карбоксиметилцелулоза, манитол и вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Микросферите Sandostatin LAR трябва да се използват без разреждане с други продукти. Поради това няма данни за несъвместимости с други продукти.

6.3 Срок на годност

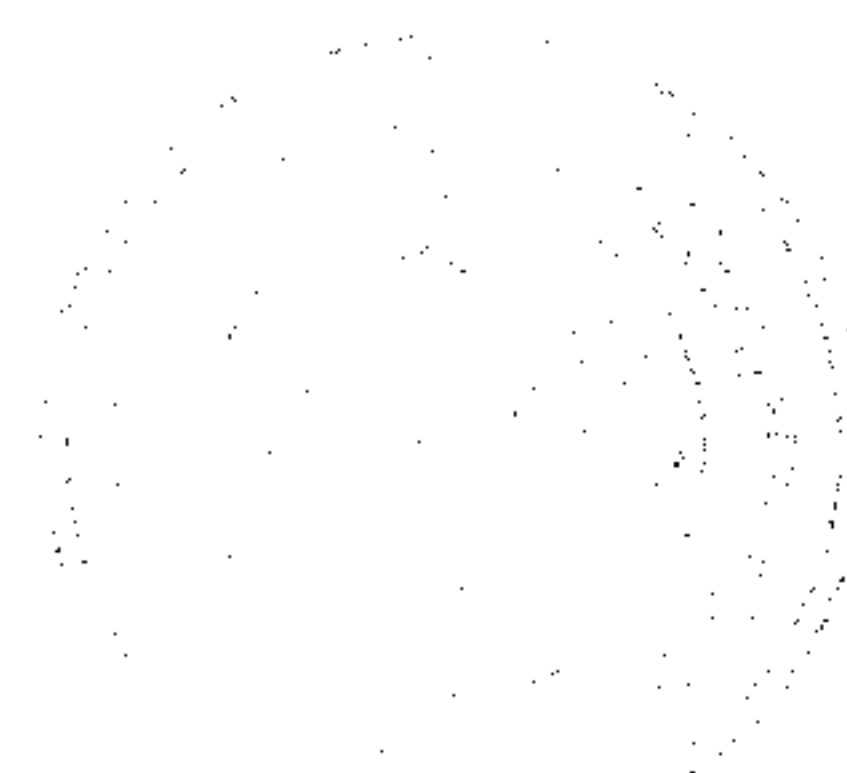
36 месеца.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура между 2° и 8°C (в хладилник). Съхранявайте флакона във вторичната опаковка на защитено от светлина място. В деня на инжектирането Sandostatin LAR може да престои при температура под 25°C. Независимо от това суспензията трябва да се приготвя непосредствено преди употреба.

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5 Опаковка



Микросферите са опаковани в 5-милилитрови флакони, с тefлонизирана гумена запушалка и алуминиева запечатка. Разтворителят/носител е опакован в безцветни стъклени спринцовки, запечатани с две гумени капачки (външна и допълнителна капачка).

6.6 Инструкции за употреба

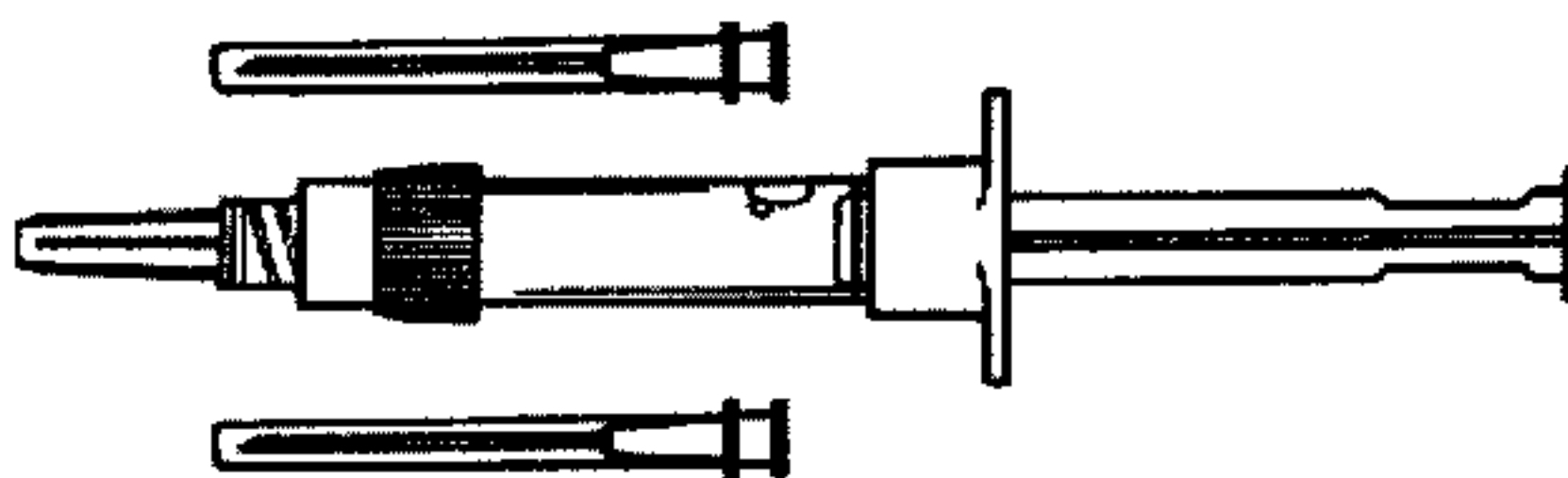
ИНСТРУКЦИИ ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ НА SANDOSTATIN LAR

ДА СЕ ПРИЛАГА САМО ДЪЛБОКО ИНТРАГЛУТЕАЛНО (i.m.)!

Съдържание:



Флакон, съдържащ Sandostatin LAR

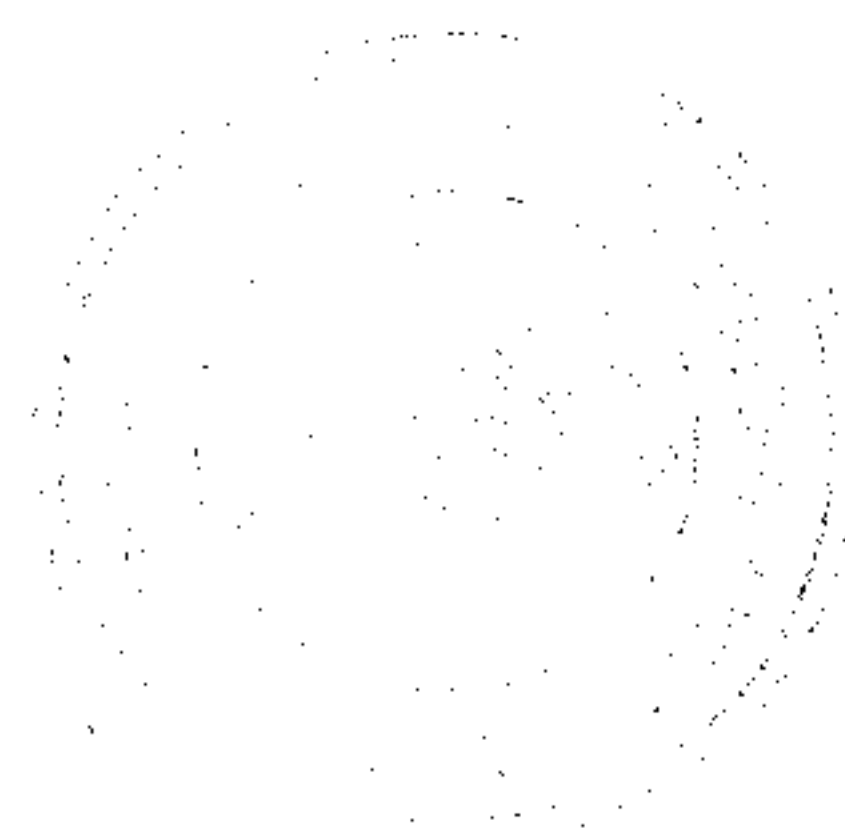


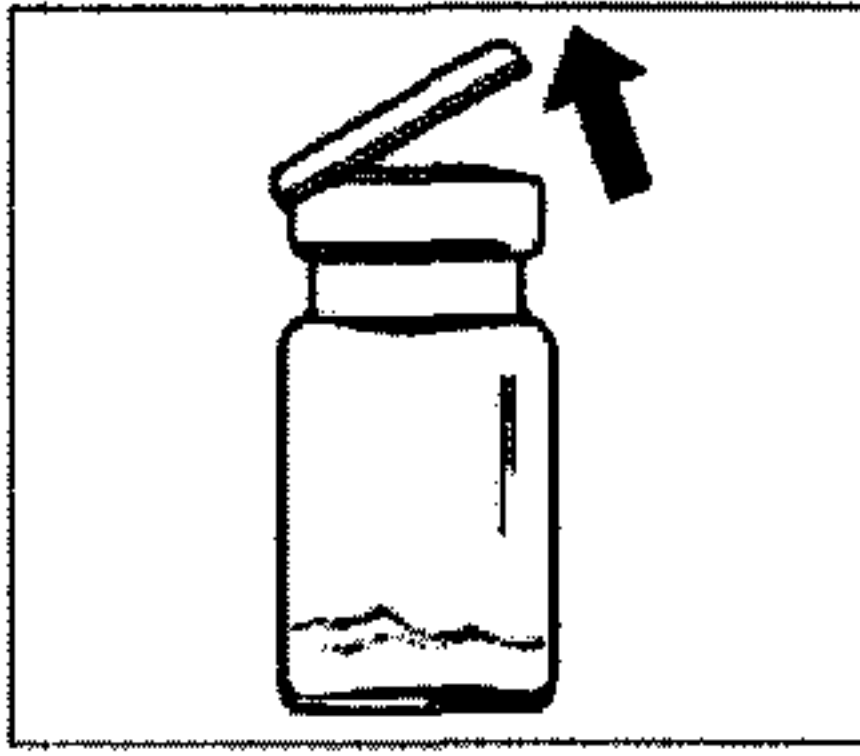
Предварително напълнена с разтворител/носител спринцовка + 2 игли

Следвайте инструкциите дадени по-долу внимателно, за да осигурите пълно насищане на праха и неговото равномерно суспендиране преди интрамускулната инжекция.

Суспензията Sandostatin LAR трябва да се приготвя само непосредствено преди прилагането ѝ.

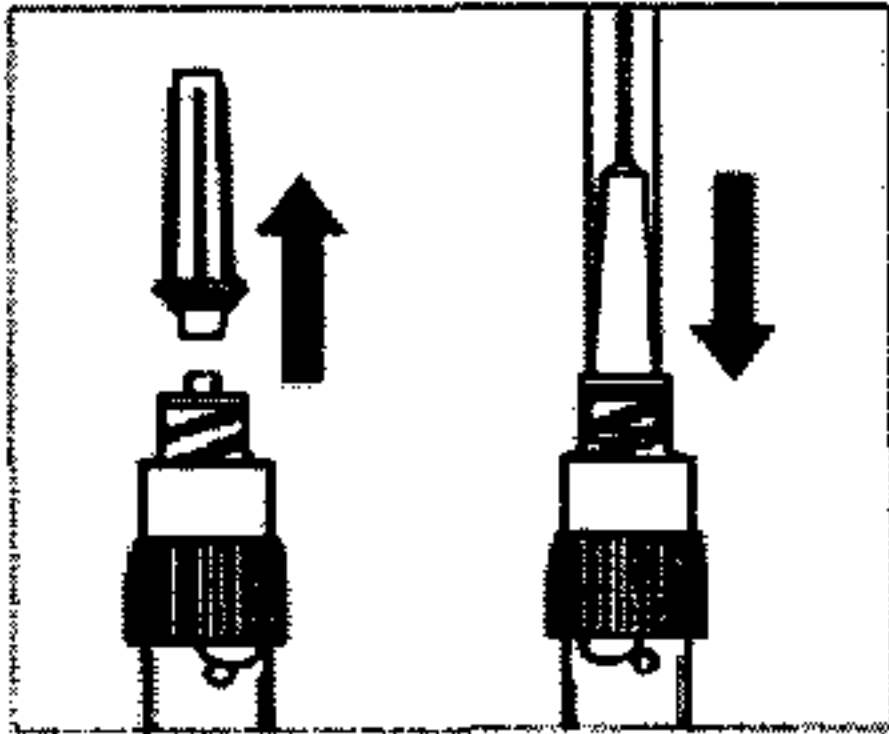
Sandostatin LAR трябва да се прилага само от опитен медицински специалист.



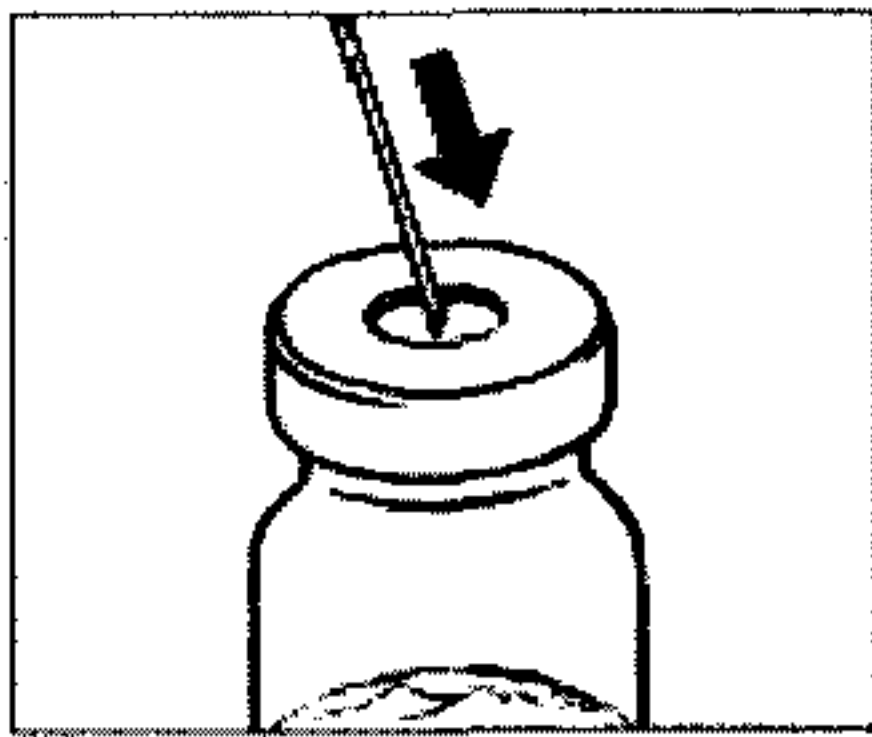


Оставете флакона Sandostatin LAR и разтворителя в спринцовката да достигнат стайна температура.

Отстранете капачката от флакона, съдържащ Sandostatin LAR. Чрез леко разклащане осигурете събирането на праха на дъното на флакона.

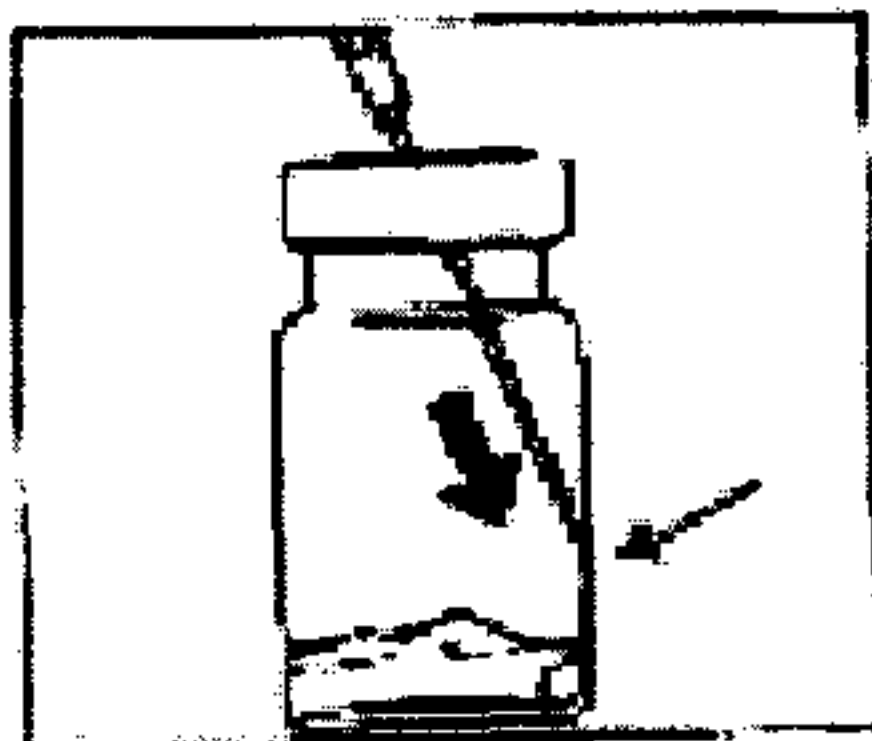


Отстранете капачката от спринцовката с разтворителя/носителя. Поставете една от иглите в опаковката върху спринцовка.

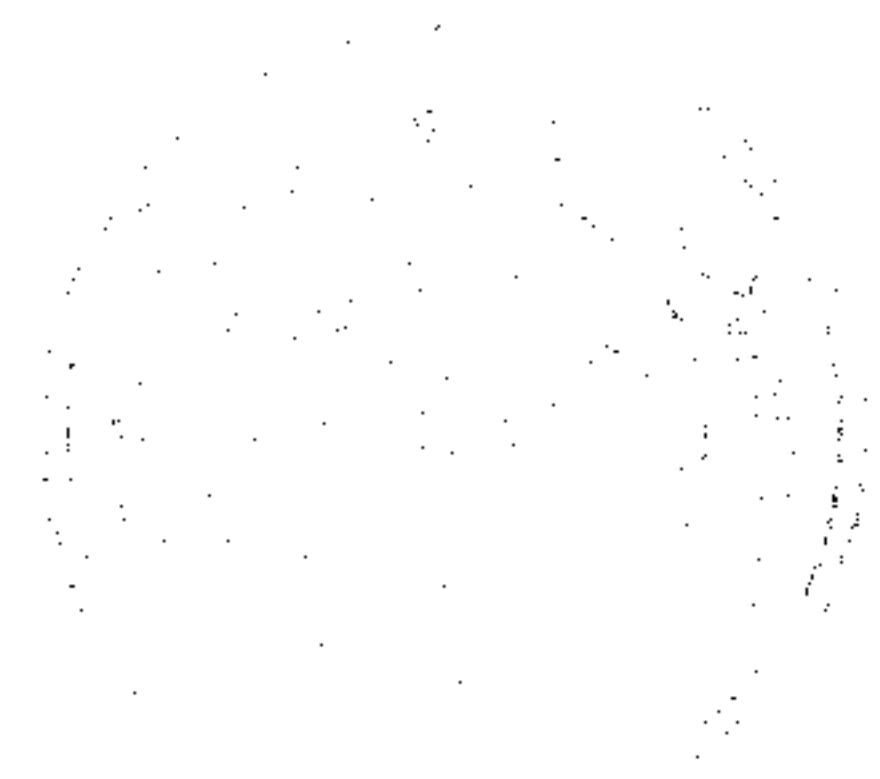


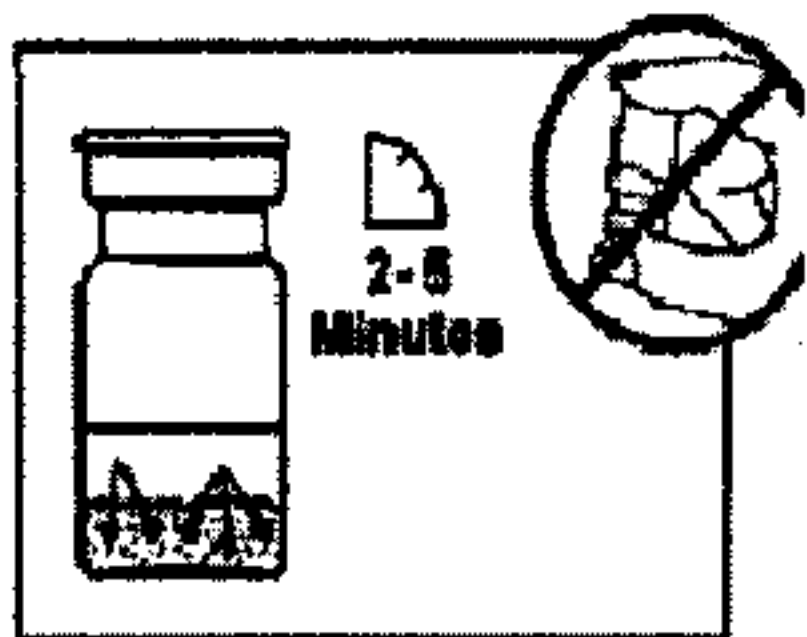
Дезинфектирайте гумената капачка на флакона с алкохолен тампон.

Въведете иглата в центъра на гумената запушалка на флакона Sandostatin LAR.

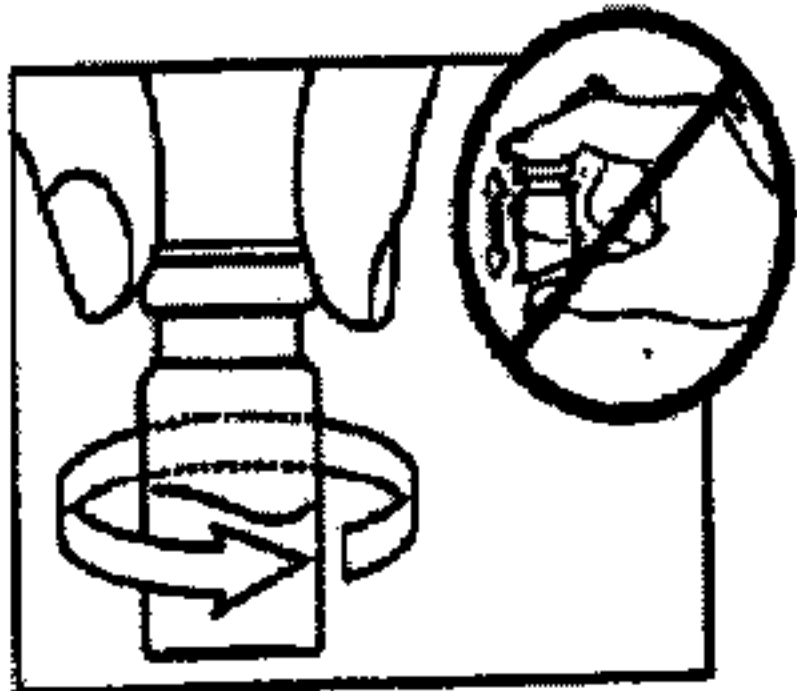


Инжектирайте носителя по стената на флакона, без да докосвате праха във флакона. Не инжектирайте разтворителя директно върху праха. Не инжектирайте носителя директно върху праха. Извадете иглата от флакона.

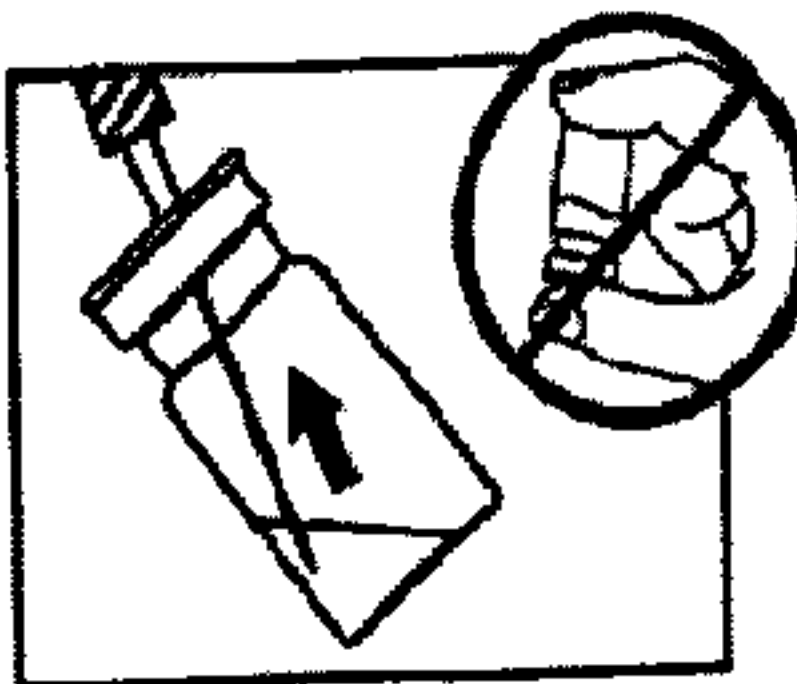




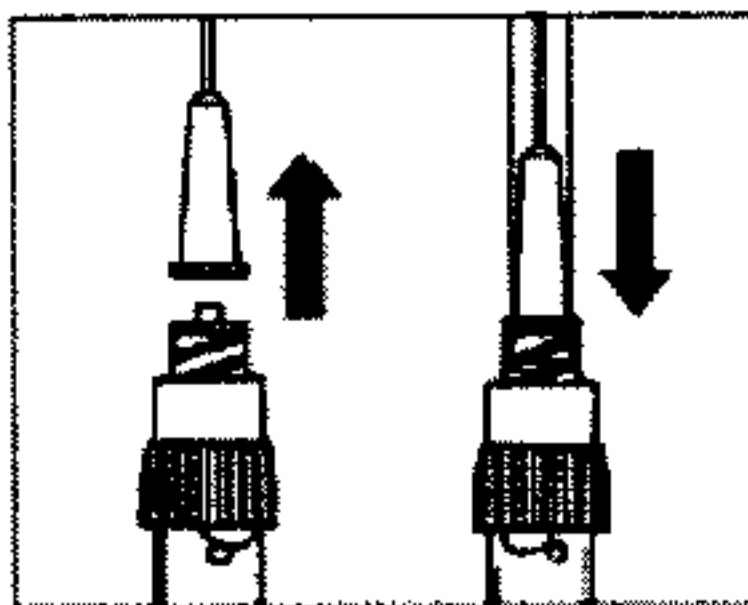
Не разклащайте флакона, изчакайки 2-5 min, докато носителят намокри напълно праха. Без да обръщате флакона, проверете внимателно праха върху стените и дъното му. Ако има сухи места, то оставете намокрянето да продължи необезпокоявано. Подгответе пациентът за инжекция.



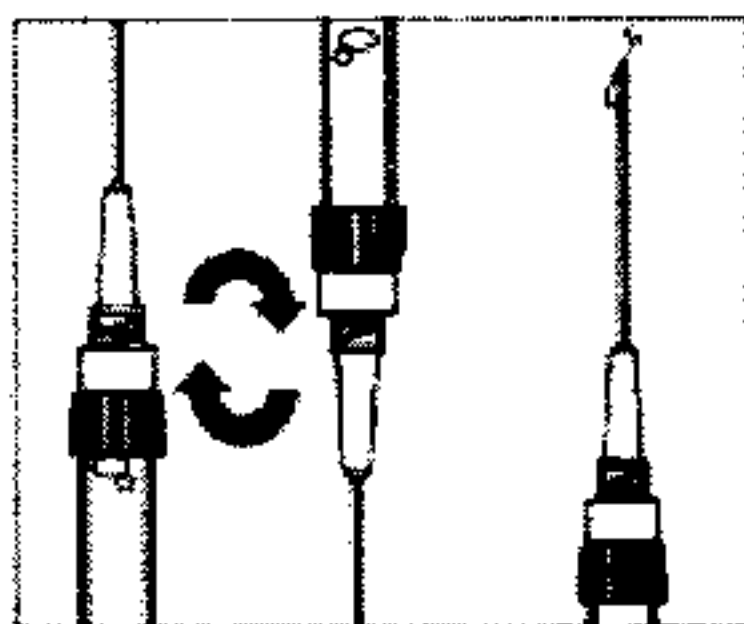
След като прахът се овлажни изцяло, разклащайте флакона с умерена сила около 30-60 секунди, докато се получи равномерна млечна суспензия. Флаконът не трябва да се разклаща прекалено силно, тъй като това може да предизвика флокулация на суспензията и да я направи неизползваема.



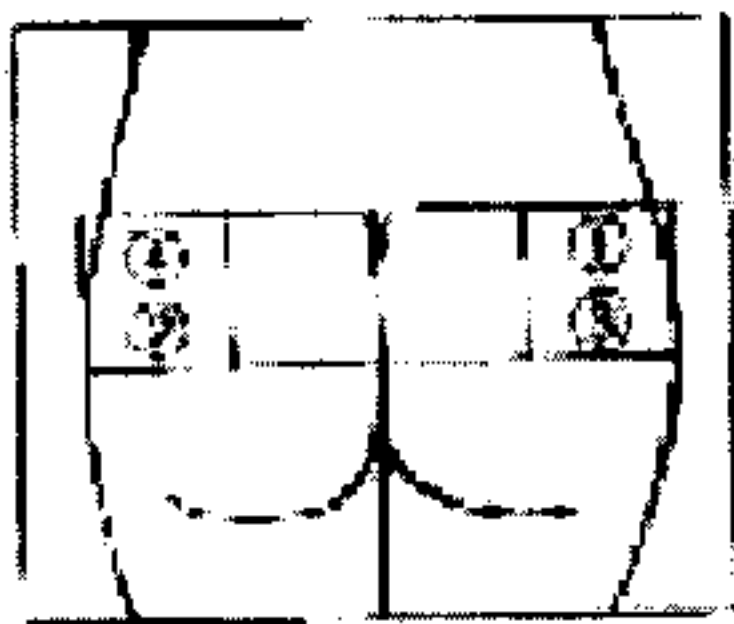
Незабавно въведете отново иглата през гумената запушалка, със скосяването надолу бавно изтеглете цялото съдържание на флакона, като го държите под ъгъл от 45°. Не обръщайте флакона, докато пълните иглата, защото това може да повлияе на изтегленото количество. Нормално е малко количество от суспензията да остане по стените и дъното на флакона. Това е предварително пресметната загуба.



Незабавно сменете иглата на спринцовката (с втората игла от опаковката).



Прилагането трябва да започне веднага след приготвянето на суспензията. Внимателно разклащайте спринцовката, за да поддържате хомогенна суспензията. Евакуирайте въздуха от спринцовката.



Дезинфекцирайте мястото на инжектиране с напоен с алкохол тампон. Въведете иглата в левия или десния глутеален мускул и аспирирайте, за да се убедите, че не сте попаднали в кръвоносен съд. Въведете бавно дълбоко мускулно суспензията Sandostatin LAR като прилагате равномерен натиск. Ако иглата се запуши, сменете я с нова игла със същия диаметър (1.1 mm, № (gauge) 19).

Sandostatin LAR трябва да се прилага само дълбоко интраглютеално (i.m.) и никога венозно. При проникване в кръвоносен съд сменете иглата и изберете ново инжекционно място.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandostatin LAR powd. inj. 10 mg + solv. : 20000365

Sandostatin LAR powd. inj. 20 mg + solv. : 20000366

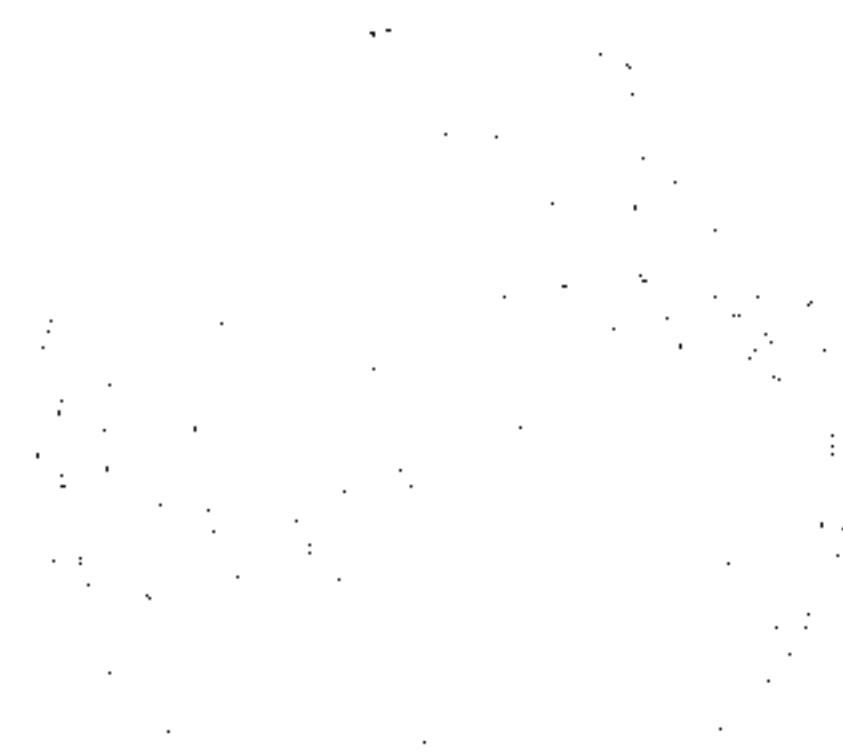
Sandostatin LAR powd. inj. 30 mg + solv. : 20000367

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

12.06.2000 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДКАЦИЯ НА ТЕКСТА

20.11.2007 г.



ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ, ПОДЛОЖЕНИ НА ЛЕЧЕНИЕ СЪС SANDOSTATIN LAR, ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБРАЗУВАНЕТО НА ЖЛЪЧНИ КАМЪНИ

1. Преди започването на лечение със Sandostatin LAR, на пациентите трябва да бъде проведено ултразвуково изследване на коремните органи.
2. По време на лечението със Sandostatin LAR пациентите трябва да бъдат изследвани с ултразвук периодично, за предпочитане на 6-месечни интервали.
3. Ако преди започване на лечението със Sandostatin LAR са открити жлъчни камъни, трябва да се направи преценка на потенциалната полза и евентуалните рискове от терапията. Понастоящем няма данни, сочещи че Sandostatin LAR влошава прогнозата на наличната холелитиаза.
4. Лечение на болни, образували жлъчни камъни, по време на терапията със Sandostatin LAR:
 - 4.1 Асимптоматична холелитиаза
Терапията със Sandostatin LAR може да бъде продължена след преценка на ползата и рисковете от лечението. Не са необходими други мерки, единственото е необходимо внимателно да се проследяват болните, при нужда и на по-чести интервали.
 - 4.2 Симптоматична холелитиаза
Терапията със Sandostatin LAR може или да бъде продължена или преустановена след преценка на ползата и рисковете от лечението. И в двата случая, холелитиазата трябва да се лекува по общите правила за нейното лечение. В клиничен аспект това може да включва комбинирана терапия с жлъчни киселини (напр. хенодезоксихолева киселина заедно с урзодезоксихолева киселина [UDCA]), като до отчитане на пълно изчезване на камъните е необходимо провеждането на ултразвуково мониториране. За приложение и продължителност на лечението моля обърнете се към одобрените предписания за CDCA и/или UDCA.