

1. IME ZDRAVILA

Sandostatin LAR 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Sandostatin LAR 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Sandostatin LAR 30 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg oktreotida (v obliki oktreotidijevega acetata).

Ena viala vsebuje 20 mg oktreotida (v obliki oktreotidijevega acetata).

Ena viala vsebuje 30 mg oktreotida (v obliki oktreotidijevega acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek: bel do rumenkasto bel prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rjavkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z akromegalijo, pri katerih kirurški poseg ni primeren ali učinkovit in pri bolnikih v vmesnem obdobju, dokler zdravljenje z radioterapijo ne doseže polne učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje bolnikov s simptomi, povezanimi s funkcionalnimi gastro-entero-pankreatičnimi (GEP) endokrinimi tumorji, na primer pri karcinoidnih tumorjih z značilnostmi karcinoidnega sindroma (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje bolnikov z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji srednjega črevesa ali z neznano lokacijo primarnega tumorja, v primeru, da so lokacije primarnega tumorja izven srednjega črevesa izključene.

Zdravljenje hipofiznih adenomov, ki izločajo tiotropin (TSH):

- kadar se izločanje ni normaliziralo po kirurškem posegu in/ali radioterapiji;
- pri bolnikih, pri katerih kirurški poseg ni primeren;
- pri bolnikih, ki se zdravijo z radioterapijo, dokler ni dosežena učinkovitost radioterapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Akromegalija

Priporočeno začetno odmerjanje zdravila Sandostatin LAR je 20 mg vsake 4 tedne za obdobje 3 mesecev. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Sandostatin, apliciranim subkutano, lahko začnejo zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR naslednji dan po zadnjem subkutanem odmerku zdravila Sandostatin. Nadaljnje prilagajanje odmerkov naj temelji na koncentracijah ravnega hormona in insulinu podobnega ravnega faktorja 1/somatomedina C (IGF-1) v serumu ter kliničnih simptomih.

Pri bolnikih, pri katerih v obdobju 3 mesecev klinični simptomi in biokemijski parametri (rastni hormon in IGF-1) niso v celoti urejeni (koncentracija ravnega hormona še vedno nad

2,5 mikrograma/l), je mogoče odmerek zvišati na 30 mg vsake 4 tedne. Če po 3 mesecih koncentraciji ravnega hormona in IGF-1 in/ali simptomi niso dovolj urejeni z odmerkom 30 mg, je mogoče odmerek zvišati na 40 mg vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija ravnega hormona stalno pod 1 mikrogram/l, koncentracija IGF-1 normalizirana in večina reverzibilnih znakov in simptomov akromegalije po 3 mesecih zdravljenja z 20 mg izgine, je mogoče odmerek zdravila Sandostatin LAR znižati na 10 mg vsake 4 tedne. Pri tako nizkem odmerjanju zdravila Sandostatin LAR je zlasti pri tej skupini bolnikov priporočljivo skrbno spremljanje zadostnega uravnavanja koncentracij ravnega hormona in IGF-1 ter kliničnih znakov in simptomov.

Pri bolnikih na stabilnem odmerku zdravila Sandostatin LAR je potrebno kontrolirati vrednosti ravnega hormona in IGF-1 vsakih 6 mesecev.

Gastro-entero-pankreatični endokrini tumorji

Zdravljenje bolnikov, ki imajo simptome funkcionalnih gastro-entero-pankreatičnih nevroendokrinih tumorjev

Zdravljenje je priporočeno začeti z odmerjanjem 20 mg zdravila Sandostatin LAR v 4-tedenskih presledkih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Sandostatin, apliciranim subkutano, naj nadaljujejo zdravljenje s prej učinkovitim odmerkom še 2 tedna po prvi injekciji zdravila Sandostatin LAR.

Pri bolnikih, pri katerih so simptomi in biološki označevalci po 3 mesecih zdravljenja ustrezno urejeni, je mogoče odmerek znižati na 10 mg zdravila Sandostatin LAR vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, pri katerih so simptomi po 3 mesecih zdravljenja le delno urejeni, je mogoče odmerek zvišati na 30 mg zdravila Sandostatin LAR vsake 4 tedne.

Med zdravljenjem z zdravilom Sandostatin LAR so lahko simptomi, povezani z gastro-entero-pankreatičnimi tumorji, nekatere dni izrazitejši. Za tiste dni je priporočeno dodatno subkutano odmerjanje zdravila Sandostatin v odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred zdravljenjem z zdravilom Sandostatin LAR. To je lahko potrebno predvsem v prvih 2 mesecih zdravljenja, dokler oktreotid ne doseže terapevtskih koncentracij.

Zdravljenje bolnikov z napreduvalimi nevroendokrinimi tumorji srednjega črevesa ali z neznano lokacijo primarnega tumorja, v primeru, da so lokacije primarnega tumorja izven srednjega črevesa izključene

Priporočeni odmerek zdravila Sandostatin LAR je 30 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR z namenom nadzora tumorja je treba ob odsotnosti napredovanja tumorja nadaljevati.

Zdravljenje adenomov, ki izločajo TSH

Zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR je treba začeti z odmerkom 20 mg vsake 4 tedne za obdobje 3 mesecev in šele po tem obdobju razmisliti o prilagajanju odmerkov. Takrat je treba odmerek prilagoditi glede na odziv TSH in hormonov ščitnice.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Okvara ledvic ni vplivala na celotno izpostavljenost (AUC) oktreotidu, danemu subkutano kot zdravilo Sandostatin. Prilagajanje odmerjanja zdravila Sandostatin LAR zato ni potrebno.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Rezultati študije z zdravilom Sandostatin, danim subkutano in intravensko, so pokazali, da je lahko zmožnost za odstranjevanje zdravila iz telesa zmanjšana pri bolnikih s cirozo jeter, ne pa pri tistih z boleznijo zamaščenih jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter je v določenih primerih treba prilagoditi odmerjanje.

Uporaba pri starejših

V študiji z zdravilom Sandostatin, ki so ga odmerjali subkutano osebam, starim najmanj 65 let, ni bilo potrebno prilagajanje odmerjanja, zato pri teh bolnikih tudi prilagajanje odmerjanja zdravila Sandostatin LAR ni potrebno.

Uporaba pri otrocih

Izkušenj z uporabo zdravila Sandostatin LAR pri otrocih je malo.

Način uporabe

Zdravilo Sandostatin LAR se sme odmerjati samo z globoko intramuskularno injekcijo. Ponovne intramuskularne injekcije je treba dajati izmenoma v levo in desno glutealno mišico (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Ker se hipofizni tumorji, ki izločajo rastni hormon, lahko povečajo in s tem povzročijo resne zaplete (na primer izpad vidnega polja), je pomembno, da se vse bolnike skrbno spremlja. Če odkrijemo znake povečanja tumorja, je priporočljivo uvesti druge možnosti zdravljenja.

Terapevtski koristi, in sicer znižanje koncentracije ravnega hormona in normalizacija koncentracije insulina podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1), bi lahko morebiti bolnicam z akromegalijo povrnili plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z oktreotidom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo, če je potrebno (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnikih, ki se z oktreotidom zdravijo daljši čas, je treba spremljati delovanje ščitnice.

Med zdravljenjem z oktreotidom je treba spremljati delovanje jeter.

S srcem in žiljem povezani dogodki

Pogosto so poročali o pojavu bradikardije. Morda bo potrebno prilagoditi odmerke zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravila za uravnavanje ravnovesja vode in elektrolitov (glejte poglavje 4.5).

Z žolčnikom povezani dogodki

Med zdravljenjem z zdravilom Sandostatin se zelo pogosto pojavijo žolčni kamni, ki so lahko povezani tudi z vnetjem žolčnika in razširitvijo žolčnega voda (glejte poglavje 4.8). Poročali so tudi o primerih vnetja žolčnih izvodil (holangitisa) kot zapleta žolčnih kamnov pri bolnikih, ki so zdravilo Sandostatin LAR prejeli po prihodu zdravila na trg. Priporoča se preiskava žolčnika z ultrazvokom pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sandostatin LAR in v približno 6 mesečnih presledkih tekom zdravljenja.

Metabolizem glukoze

Zaradi svojega zaviralnega delovanja na rastni hormon, glukagon in insulin lahko zdravilo Sandostatin LAR vpliva na uravnavanje glukoze. Lahko se zmanjša postprandialna toleranca za glukozo. Podobno kot so poročali za bolnike, ki prejemajo zdravilo Sandostatin subkutano, lahko v nekaterih primerih pride do stanja trajne hiperglikemije zaradi kroničnega zdravljenja. Poročali so tudi o pojavu hipoglikemije.

Zdravilo Sandostatin LAR pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I pogosto vpliva na uravnavanje

glukoze in lahko zmanjša potrebo po insulinu. Pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni ali imajo sladkorno bolezen tipa II in imajo delno ohranjene rezerve insulina, lahko odmerjanje zdravila Sandostatin subkutano zviša porast koncentracije glukoze v krvi po zaužitju hrane. Iz tega razloga je priporočljivo spremljati toleranco za glukozo in antidiabetično zdravljenje.

Pri bolnikih z insulinomom lahko oktreotid zaradi svoje relativno večje potence za zaviranje izločanja ravnega hormona in glukagona kot insulina in krajšega trajanja zavirajočega delovanja na izločanje insulina dodatno zniža koncentracijo glukoze in podaljša trajanje hipoglikemije. Take bolnike je treba skrbno spremljati.

Prehrana

Oktreotid lahko pri nekaterih bolnikih spreminja absorpcijo maščob iz hrane.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli oktreotid, so opazili znižane ravni vitamina B12 in nenormalne rezultate Schillingovega testa. Pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina B12 v anamnezi je v obdobju zdravljenja z zdravilom Sandostatin LAR priporočeno spremljanje ravni vitamina B12.

Delovanje trebušne slinavke

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli oktreotid za zdravljenje gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjev, so opazili eksokrino insuficienco trebušne slinavke (PEI - pancreatic exocrine insufficiency). Simptomi PEI lahko vključujejo steatorejo, mehko blato, napihnjenost trebuha in izgubo telesne mase. Pri simptomatskih bolnikih je treba razmisliti o presejalnem pregledu in ustreznem zdravljenju PEI v skladu s kliničnimi smernicami.

Vsebnost natrija

Zdravilo Sandostatin LAR vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi z zdravilom Sandostatin LAR bo morda potrebno prilagajanje odmerkov nekaterih zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravila za uravnavanje ravnovesja vode in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi z zdravilom Sandostatin LAR bo morda potrebno prilagajanje odmerkov insulina in antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Oktreotid zmanjša absorpcijo ciklosporina iz črevesja in upočasni absorpcijo cimetidina.

Sočasno dajanje oktreotida in bromokriptina poveča biološko uporabnost bromokriptina.

Maloštevilni objavljeni podatki kažejo, da lahko analogi somatostatina zmanjšajo presnovni očistek snovi, ki jih presnavljajo encimi s citokromom P450. To pripisujejo supresiji ravnega hormona. Ker ni mogoče izključiti možnosti, da ima tak učinek tudi oktreotid, je potrebna previdnost pri uporabi drugih zdravil, ki jih presnavlja predvsem CYP3A4 in ki imajo nizek terapevtski indeks (na primer kinidin in terfenadin).

Sočasna uporaba z radioaktivnimi analogi somatostatina

Somatostatin in njegovi analogi, kot je oktreotid, se kompetitivno vežejo na somatostatinske receptorje in lahko vplivajo na učinkovitost radioaktivnih analogov somatostatina. Izogniti se je potrebno dajanju zdravila Sandostatin LAR v obdobju vsaj 4 tedne pred dajanjem lutecijevega (¹⁷⁷Lu) oksidotreotida,

radioterapevtika, ki se veže na somatostatinske receptorje. Če je potrebno, se lahko bolnike zdravi s kratkotrajno delujočimi analogi somatostatina do 24 ur pred dajanjem lutecijevega (^{177}Lu) oksodotreotida.

Po dajanju lutecijevega (^{177}Lu) oksodotreotida se zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR lahko spet začne v obdobju od 4 do 24 ur, potrebno pa ga je ponovno prekiniti 4 tedne pred naslednjim dajanjem lutecijevega (^{177}Lu) oksodotreotida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi oktreotida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti), pri čemer za približno tretjino vseh izpostavljenih nosečnosti izid nosečnosti ni znan. Večina poročil je bila prejeta po prihodu oktreotida na trg in več kot 50 % izpostavljenih nosečnosti je bilo poročenih pri bolnicah z akromegalijo. Večina žensk je bila izpostavljena oktreotidu v prvem trimesečju nosečnosti v odmerkih od 100 do 1200 mikrogramov/dan zdravila Sandostatin subkutano ali 10-40 mg/mesec zdravila Sandostatin LAR. O prirojenih nepravilnostih so poročali pri približno 4 % izpostavljenih nosečnosti z znanim izidom. Pri navedenih primerih ni suma na vzročno povezavo z oktreotidom.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti je bolje, če bolnica v času nosečnosti ne prejema zdravila Sandostatin LAR (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se oktreotid izloča v materino mleko pri ljudeh. Študije na živalih kažejo na izločanje oktreotida v mleko doječih samic. Bolnice v času zdravljenja z zdravilom Sandostatin LAR ne smejo dojiti.

Plodnost

Ni znano, ali oktreotid vpliva na plodnost pri ljudeh. Pri moških mladičih samic podgan, ki so prejemale zdravilo med brejostjo in laktacijo so opazili zapoznelo spuščanje mod. Vendar pa oktreotid pri odmerjanju do 1 mg/kg telesne mase na dan ni zmanjšal plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sandostatin LAR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji, če med zdravljenjem z zdravilom Sandostatin LAR čutijo omotičnost, pomanjkanje energije oziroma utrujenost ali glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi oktreotida, vključujejo bolezni prebavil, bolezni živčevja, bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov ter presnovne in prehranske motnje.

Iz kliničnih preskušanj z uporabo oktreotida so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: diareja, bolečine v trebuhu, navzea, vetrovi, glavobol, žolčni kamni, hiperglikemija in obstipacija. Drugi neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili omotičnost, lokalizirana bolečina, žolčni pesek, motnje delovanja ščitnice (npr. znižane vrednosti tirotropina [TSH], znižane vrednosti celotnega T4 in

znižane vrednosti prostega T4), odvajanje redkega blata, motena toleranca za glukozo, bruhanje, astenija in hipoglikemija.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, naštet v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij z oktreotidom:

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij

Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	diareja, bolečine v trebuhu, navzea, obstipacija, vetrovi
pogosti:	dispepsija, bruhanje, napihnjenost trebuha, steatoreja, odvajanje redkega blata, spremenjena barva blata
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotičnost
Bolezni endokrinega sistema	
pogosti:	hipotiroidizem, okvara ščitnice (npr. znižane vrednosti TSH, znižane vrednosti celotnega T4 in znižane vrednosti prostega T4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti:	žolčni kamni
pogosti:	vnetje žolčnika, žolčni pesek, hiperbilirubinemija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hiperglikemija
pogosti:	hipoglikemija, motena toleranca za glukozo, anoreksija
občasni:	dehidracija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	reakcije na mestu injiciranja
pogosti:	astenija
Preiskave	
pogosti:	zvišane koncentracije aminotransferaz
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	srbenje, izpuščaj, alopecija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti:	dispneja
Srčne bolezni	
pogosti:	bradikardija
občasni:	tahikardija

Po začetku trženja zdravila

Spontano sporočene neželene učinke, ki so naštet v preglednici 2, so sporočali prostovoljno in zanje ni vedno mogoče zanesljivo ugotoviti pogostnosti oziroma vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu.

Preglednica 2 Neželeni učinki zdravila na podlagi spontanih poročil

Bolezni krvi in limfatičnega sistema trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema anafilaksija, alergija/preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja urtikarija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov akutni pankreatitis, akutni hepatitis brez zastoja žolča, holestatski hepatitis, zastoj žolča, ikterus, holestatski ikterus
Srčne bolezni aritmije
Preiskave zvišana koncentracija alkalne fosfataze, zvišana koncentracija gama glutamil transferaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Z žolčnikom povezani učinki

Analogi somatostatina zmanjšajo kontraktilnost žolčnika in izločanje žolča, kar lahko povzroči nepravilnosti v žolčniku oz. nastanek usedline. O nastanku žolčnih kamnov poročajo pri 15 do 30 % dolgotrajnih prejemnikov zdravila Sandostatin za subkutano uporabo. Pogostnost v splošni populaciji (v starosti od 40 do 60 let) je 5 do 20 %. Dolgotrajna izpostavljenost bolnikov z akromegalijo ali gastro-entero-pankreatičnimi tumorji zdravilu Sandostatin LAR kaže, da zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR ne poveča pogostnosti nastanka žolčnih kamnov v primerjavi s subkutanim zdravljenjem. Če se žolčni kamni pojavijo, večinoma ne povzročajo simptomov; žolčne kamne, ki simptome povzročajo, je treba bodisi zdraviti z raztapljanjem z žolčnimi kislinami bodisi odstraniti s kirurškim posegom.

Bolezni prebavil

V redkih primerih so lahko gastrointestinalni neželeni učinki podobni akutni zapori črevesja z napredujočo distenzijo prebavil, hudo bolečino v žlički ter napetostjo in občutljivostjo trebušne stene na pritisk.

Znano je, da se pogostnost gastrointestinalnih neželenih dogodkov sčasoma zmanjša, če bolnik z zdravljenjem nadaljuje.

Preobčutljivost in anafilaktične reakcije

Po prihodu zdravila na trg so poročali o preobčutljivosti in alergijskih reakcijah. Ob pojavu le-teh je v večini primerov prizadeta koža, redkeje ustna votlina in dihalne poti. Poročali so o posameznih primerih anafilaktičnega šoka.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Sandostatin LAR, so pogosto poročali o reakcijah na mestu injiciranja, ki lahko vključujejo bolečino, rdečino, krvavitev, srbenje, oteklino ali zatrdlino, vendar zaradi teh reakcij v večini primerov niso bili potrebni klinični ukrepi.

Presnovne in prehranske motnje

Čeprav se izmerjena količina maščob, ki se izločijo z blatom, lahko poveča, doslej ni bilo znakov, da bi dolgoročno zdravljenje z oktreotidom povzročilo pomanjkanje hranil zaradi malabsorpcije.

Encimi pankreasa

V zelo redkih primerih so poročali o akutnem pankreatitisu v prvih urah ali dneh subkutanega zdravljenja z zdravilom Sandostatin, ki je ob ukinitvi zdravila izzvenel. Poleg tega so pri bolnikih na dolgoročnem subkutanim zdravljenju z zdravilom Sandostatin poročali o pankreatitisu, ki so ga povzročili žolčni kamni.

Srčne bolezni

Bradikardija je pogost neželen učinek analogov somatostatina. Tako pri bolnikih z akromegalijo kot pri tistih s karcinoidnim sindromom so opazili EKG spremembe, kot so podaljšanje QT intervala, premik električne osi, prezgodnja repolarizacija, nizka voltaža, R/S tranzicija, prezgodnji razvoj zobca R in nespecifične spremembe segmenta ST-T vala. Povezava teh dogodkov z oktreotidijevim acetatom ni ugotovljena, saj ima veliko izmed teh bolnikov sočasno tudi srčne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Po prihodu zdravila na trg so poročali o trombocitopeniji, še posebej pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Sandostatin (i.v.) in so imeli cirozo jeter in med zdravljenjem z zdravilom Sandostatin LAR. Trombocitopenija po koncu zdravljenja izzveni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o majhnem številu primerov nehotenega prevelikega odmerjanja zdravila Sandostatin LAR. Prejeti odmerki zdravila Sandostatin LAR so bili od 100 mg do 163 mg/mesec. Edini neželeni dogodek, o katerem so poročali, so bili vročinski oblivi.

Poročali so o bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravilo Sandostatin LAR v odmerkih do 60 mg/mesec in do 90 mg/2 tedna. Navedene odmerke so bolniki večinoma dobro prenašali; poročali pa so o naslednjih neželenih dogodkih: pogosto uriniranje, utrujenost, depresija, anksioznost in pomanjkanje koncentracije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Somatostatin in analogi, oznaka ATC: H01CB02

Oktreotid je sintetični oktapeptidni derivat naravnega somatostatina s podobnimi farmakološkimi učinki, a z znatno daljšim trajanjem delovanja. Zavira patološko povečano izločanje ravnega hormona ter peptidov in serotonina, ki nastajajo v gastro-entero-pankreatičnem (GEP) endokrinem sistemu.

Pri živalih oktreotid močneje zavira sproščanje ravnega hormona, glukagona in insulina kot somatostatin, pri tem pa je tudi bolj selektiven za zaviranje ravnega hormona in glukagona.

Pri zdravih osebah se je pokazalo, da oktreotid podobno kot somatostatin zavira:

- sproščanje ravnega hormona, ki ga povzroči arginin in hipoglikemija zaradi telesne aktivnosti ali

insulina,

- postprandialno sproščanje insulina, glukagona, gastrina in drugih peptidov GEP endokrinega sistema ter sproščanje insulina in glukagona zaradi arginina,
- sproščanje tirotropina (TSH), ki ga sproži tirotropin sproščajoči hormon (TRH).

Za razliko od somatostatina oktreotid zavira sproščanje ravnega hormona prednostno pred insulinom, njegova uporaba pa ne povzroča povratne hipersekrecije hormonov (torej ravnega hormona pri bolnikih z akromegalijo).

Pri bolnikih z akromegalijo zdravilo Sandostatin LAR, ki je galenska formulacija oktreotida, primerna za ponavljajoče odmerjanje vsake 4 tedne, omogoča enakomerno terapevtsko koncentracijo oktreotida v serumu, ki pri večini bolnikov zanesljivo znižuje koncentracije ravnega hormona in IGF-1 v serumu. Pri večini bolnikov zdravilo Sandostatin LAR izrazito zmanjša klinične simptome bolezni, kot so glavobol, znojenje, parestezije, utrujenost, bolečine v kosteh in sklepih in sindrom karpalnega kanala. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z akromegalijo in s hipofiznim adenomom, ki izloča ravnega hormon, je zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR povzročilo zmanjšanje tumorske mase za >20 % pri precejšnjem deležu bolnikov (pri 50 %).

Pri posameznih bolnikih s hipofiznim adenomom, ki izloča ravnega hormon, je zdravilo Sandostatin LAR povzročilo zmanjšanje tumorja (pred kirurškim posegom). S kirurškim posegom se kljub temu ne sme odlašati.

Pri bolnikih s funkcionalnimi tumorji gastro-entero-pankreatičnega (GEP) endokrinega sistema zdravljenje z zdravilom Sandostatin LAR omogoča neprekinjeno obvladovanje simptomov osnovne bolezni. Učinek oktreotida na različne vrste gastro-entero-pankreatičnih tumorjev je opisan v nadaljevanju.

Karcinoidni tumorji

Uporaba oktreotida lahko povzroči izboljšanje simptomov, posebno obilivov in diareje. V več primerih to spremljata znižanje koncentracije serotonina v plazmi in zmanjšano izločanje 5-hidroksiindolacetne kisline v urinu.

VIPomi

Biokemijska značilnost teh tumorjev je prekomerna tvorba vazoaktivnega črevesnega peptida (*vasoactive intestinal peptide* - VIP). V večini primerov zdravljenje z oktreotidom ublaži hudo sekretorno diarejo, ki je značilna za to bolezen, kar za bolnika pomeni tudi izboljšanje kakovosti življenja. Hkrati se izboljšajo tudi s tem povezane elektrolitske nepravilnosti, na primer hipokaliemija, kar omogoči ukinitvev enteralnega in parenteralnega nadomeščanja tekočine in elektrolitov. Pri nekaterih bolnikih računalniškotomografsko (CT) slikanje pokaže upočasnitev ali zaustavitev napredovanja tumorja ali celo zmanjšanje tumorske mase, zlasti v primerih zasevkov v jetrih. Klinično izboljšanje običajno spremlja znižanje koncentracije VIP v plazmi, ki lahko preide v normalne referenčne vrednosti.

Glukagonomi

V večini primerov zdravljenje z oktreotidom povzroči bistveno izboljšanje nekrolitičnega migratornega izpuščaja, ki je značilen za to bolezen. Učinek oktreotida na blago sladkorno bolezen, h kateri so nagnjeni ti bolniki, ni izrazit in večinoma ne zmanjša potrebe po insulinu ali peroralnih hipoglikemičnih zdravilih. Oktreotid zmanjša težave z diarejo, zato se prizadetim bolnikom poveča telesna masa. Odmerjanje oktreotida pogosto povzroči takojšnje znižanje koncentracije glukagona v plazmi, vendar se ta učinek pri dolgotrajnem zdravljenju večinoma ne ohrani, čeprav se izboljšanje simptomov ohranja.

Gastrinomi/Zollinger-Ellisonov sindrom

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ali antagonisti histaminskih receptorjev H₂ večinoma nadzoruje prekomerno sekrecijo želodčne kisline, medtem ko diareje, ki je tudi izrazit simptom, ni mogoče dovolj ublažiti z zaviralci protonske črpalke ali antagonisti histaminskih receptorjev H₂. Zdravilo Sandostatin LAR lahko dodatno prispeva k zaviranju prekomerne sekrecije želodčne kisline in izboljša simptome, vključno z diarejo, saj znižuje zvišano koncentracijo gastrina pri nekaterih bolnikih.

Insulinomi

Odmerjanje oktreotida povzroča znižanje koncentracije imunoreaktivnega insulina v krvnem obtoku. Pri bolnikih z operabilnimi tumorji lahko oktreotid pomaga vzpostaviti in vzdrževati normalne vrednosti glukoze v krvi pred kirurškim posegom. Pri bolnikih z neoperabilnimi benignimi ali malignimi tumorji je mogoče izboljšati urejenost glikemije brez sočasnega trajnega znižanja koncentracije insulina v krvnem obtoku.

Napredovali nevroendokrini tumorji srednjega črevesa ali neznane lokacije primarnega tumorja, v primeru, da so lokacije primarnega tumorja izven srednjega črevesa izključene

Rezultati randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije faze III (PROMID) so pokazali, da zdravilo Sandostatin LAR zavira rast tumorjev pri bolnikih z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji srednjega črevesa.

85 bolnikov so randomizirali tako, da so prejeli zdravilo Sandostatin LAR 30 mg (n=42) ali placebo (n=43) vsake 4 tedne v obdobju 18 mesecev ali do napredovanja tumorja oziroma smrti.

Glavni vključitveni kriteriji so bili: bolniki brez predhodnega zdravljenja; histološko potrjen; lokalno neoperabilen ali metastatski, dobro diferenciran; funkcionalno aktiven ali neaktiven nevroendokrini tumor/karcinom; z lokacijo primarnega tumorja v srednjem črevesu ali neznanega izvora z domnevnim izvorom iz srednjega črevesa, če je izključena možnost primarnega tumorja v trebušni slinavki, prsnem košu ali drugod.

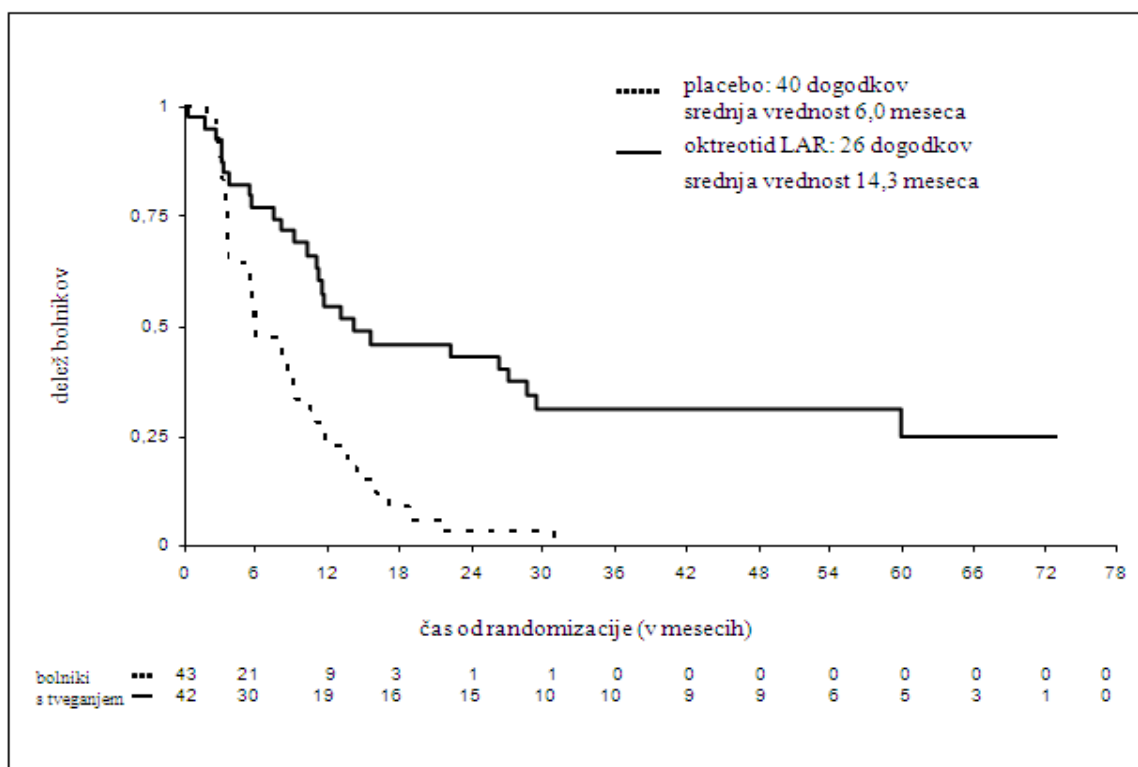
Primarni cilj opazovanja je bil čas do napredovanja tumorja ali smrti zaradi tumorja.

Pri analizi populacije z namenom zdravljenja (*intent-to-treat analysis* - ITT) (vseh randomiziranih bolnikov) je bilo v skupini z zdravilom Sandostatin LAR 26 bolnikov, pri katerih je tumor napredoval ali so umrli zaradi tumorja, v skupini s placebom pa je bilo takih bolnikov 41 (razmerje tveganj = 0,32; 95 % IZ; 0,19 do 0,55; vrednost p = 0,000015).

Pri konzervativni analizi populacije z namenom zdravljenja (cITT) s cenzuriranimi podatki 3 bolnikov od randomizacije dalje je bilo v skupini z zdravilom Sandostatin LAR 26 napredovanj tumorja oziroma smrti zaradi tumorja, v skupini s placebom pa je bilo takih bolnikov 40 (razmerje tveganj = 0,34; 95 % IZ; 0,20 do 0,59; vrednost p = 0,000072; slika 1). V skupini z zdravilom Sandostatin LAR je do napredovanja tumorja preteklo mediano 14,3 meseca (95 % IZ; 11,0 do 28,8 meseca), v skupini s placebom pa 6,0 meseca (95 % IZ; 3,7 do 9,4 meseca).

Pri analizi populacije, zdravljen po protokolu, s cenzuriranimi podatki dodatnih bolnikov ob zaključku zdravljenja v študiji, so pri prejemnikih zdravila Sandostatin LAR opazili 19 napredovanj tumorja oziroma smrti zaradi tumorja, pri prejemnikih placeba pa 38 (razmerje tveganj = 0,24; 95 % IZ; 0,13 do 0,45; vrednost p = 0,0000036).

Slika 1 Kaplan-Meierjeva ocena časa do napredovanja tumorja ali smrti zaradi tumorja pri prejemnikih zdravila Sandostatin LAR v primerjavi s prejemniki placeba (konzervativna analiza ITT populacije)



Logrank test s stratifikacijo glede na funkcionalno aktivnost: $P=0,000072$, razmerje tveganj (HR)=0,34 (95% IZ : 0,20 – 0,59)

Preglednica 3 Rezultati glede časa do napredovanja tumorja ali smrti zaradi tumorja (TTP) po analiziranih populacijah

	TTP dogodki		srednji čas do TTP dogodkov v mesecih [95% IZ]		razmerje tveganj [95% IZ] vrednost p*
	Sandostatin LAR	placebo	Sandostatin LAR	placebo	
ITT	26	41	np	np	0,32 [95% IZ; 0,19 do 0,55] $P=0,000015$
cITT	26	40	14,3 [95% IZ; 11,0 do 28,8]	6,0 [95% IZ; 3,7 do 9,4]	0,34 [95% IZ; 0,20 do 0,59] $P=0,000072$
PP	19	38	np	np	0,24 [95% IZ; 0,13 do 0,45] $P=0,0000036$
np=ni podatka; TTP=čas do napredovanja tumorja (<i>time to tumour progression</i>) ; ITT= z namenom zdravljenja (<i>intention to treat</i>); cITT= konzervativna analiza populacije z namenom zdravljenja (<i>conservative ITT</i>) ; PP=po protokolu *logrank test s stratifikacijo glede na funkcionalno aktivnost					

Učinek zdravljenja je bil podoben pri bolnikih s funkcionalno aktivnim tumorjem (razmerje tveganj = 0,23; 95 % IZ; 0,09 do 0,57) in pri tistih z neaktivnim tumorjem (razmerje tveganj = 0,25; 95 % IZ; 0,10 do 0,59).

Po 6 mesecih zdravljenja so stabilizacijo bolezni opazili pri 67 % bolnikov v skupini z zdravilom Sandostatin LAR in pri 37 % bolnikov v skupini s placebom.

Zaradi pomembnih kliničnih prednosti zdravila Sandostatin LAR, ki so jih opazili pri tej vnaprej načrtovani vmesni analizi, so prekinili vključevanje novih bolnikov v študijo.

Varnost zdravila Sandostatin LAR v tej študiji se je ujemala z že ugotovljenim varnostnim profilom.

Zdravljenje hipofiznih adenomov, ki izločajo TSH

Zdravilo Sandostatin LAR, aplicirano kot ena intramuskularna injekcija vsake 4 tedne, pri bolnikih z adenomom, ki izloča TSH, znižuje zvišane vrednosti ščitničnih hormonov, normalizira vrednosti TSH in izboljša klinične znake in simptome hipertiroidizma. Učinek zdravljenja z zdravilom Sandostatin LAR je dosegel statistično značilno razliko v primerjavi z izhodiščnim stanjem po 28 dneh, koristi zdravljenja pa so se ohranjale še do 6 mesecev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po eni sami intramuskularni injekciji zdravila Sandostatin LAR doseže koncentracija oktreotida v serumu prehodni začetni vrh v eni uri po odmerjanju, temu pa v 24 urah sledi progresivno znižanje na nizko, nemerljivo koncentracijo oktreotida. Po tem začetnem vrhu prvega dne ostane koncentracija oktreotida pri večini bolnikov naslednjih 7 dni subterapevtska. Nato se koncentracija oktreotida spet zviša, doseže plato okrog 14. dneva in nato naslednje 3 do 4 tedne ostane relativno konstantna. Vrh prvega dne je nižji kot koncentracije v fazi platoja. Prvega dne se sprosti največ 0,5 % vsega zdravila. Po približno 42 dneh se koncentracija oktreotida počasi zniža, sočasno s fazo dokončnega razpada polimernega matriksa pri tej formulaciji zdravila.

Pri bolnikih z akromegalijo so platojske koncentracije oktreotida po posameznem odmerku 10 mg zdravila Sandostatin LAR 358 ng/l, po posameznem odmerku 20 mg 926 ng/l in po posameznem odmerku 30 mg 1.710 ng/l. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, ki jih oktreotid doseže po treh injekcijah v štiritedenskih presledkih, so približno 1,6 do 1,8-krat višje in znašajo 1.557 ng/l po več injekcijah 20 mg oziroma 2.384 ng/l po več injekcijah 30 mg zdravila Sandostatin LAR.

Pri bolnikih s karcinoidnimi tumorji so se povprečne (in mediane) koncentracije oktreotida v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja po več injekcijah 10 mg, 20 mg ali 30 mg zdravila Sandostatin LAR, danih v štiritedenskih presledkih, tudi zvišale linearno z odmerkom in so bile 1.231 (894) ng/l, 2.620 (2.270) ng/l ali 3.928 (3.010) ng/l.

V obdobju prejetih 28 injekcij zdravila Sandostatin LAR enkrat na mesec se je oktreotid kopičil le toliko, kot bi pričakovali zaradi prekrivanja profilov sproščanja.

Farmakokinetični profil oktreotida po injekciji zdravila Sandostatin LAR odraža profil sproščanja iz polimernega matriksa in njegovo biodegradacijo. Potem ko se oktreotid sprosti v sistemski krvni obtok, se porazdeli v skladu s svojimi znanimi farmakokinetičnimi lastnostmi, ki so opisane za subkutano odmerjanje. Porazdelitveni volumen oktreotida v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,27 l/kg, celotni telesni očistek pa 160 ml/min. Na beljakovine v plazmi se ga veže 65 %, na krvne celice pa se ga praktično ne veže nič.

Pri pediatričnih bolnikih s hipotalamično debelostjo, starih od 7 do 17 let, ki so prejeli Sandostatin LAR v odmerku 40 mg enkrat na mesec, so farmakokinetični podatki z omejenim vzorčenjem krvi pokazali, da je povprečna najnižja koncentracija oktreotida v plazmi pred naslednjim odmerjanjem 1.395 ng/l po prvi injekciji in 2.973 ng/l v stanju dinamičnega ravnovesja. Opažali so velike razlike med posamezniki.

Najnižje koncentracije oktreotida pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja niso bile povezane s starostjo ali indeksom telesne mase, bile pa so delno povezane s telesno maso (52,3-133 kg) in so se značilno razlikovale med bolniki in bolnicami, in sicer so bile približno 17 % višje pri bolnicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo posebnega tveganja za varnost uporabe pri ljudeh.

Rezultati študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo, da bi bil oktreotid, ki so ga dajali odraslim živalim v odmerkih do 1 mg/kg/dan, teratogen, da bi vplival na zarodek oziroma plod ali da bi drugače vplival na sposobnost razmnoževanja. Zmerno zaostajanje fiziološke rasti, ki so jo opazili pri podganjih mladičih, je bilo prehodno in ga je mogoče pripisati zaviranju ravnega hormona, ki ga je povzročila prekomerna farmakodinamska aktivnost (glejte poglavje 4.6).

Pri mladih podganah niso izvajali specifičnih študij. V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili zmanjšanje rasti in dozorevanja v F1 generaciji mladičev samic, ki so dobivale oktreotid v celotnem obdobju brejosti in laktacije. Pri moških mladičih generacije F1 so opazili zapoznelo spuščanje mod, vendar je plodnost prizadetih moških mladičev generacije F1 ostala normalna. Navedeni pojavi so bili torej prehodni in veljajo za posledice zaviranja ravnega hormona.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek (viala):

poli(DL-laktid-ko-glikolid)

manitol (E421)

vehikel (napolnjena injekcijska brizga):

natrijev karmelozat

manitol (E421)

poloksamer 188

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravila se po rekonstituciji ne sme shranjevati (uporabiti ga je treba takoj).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Sandostatin LAR na dan injiciranja lahko hranimo pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Posamezno pakiranje vsebuje eno 6-mililitrsko stekleno vialo z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma), zaprto z aluminijasto "flip-off" zaporko, ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje ter eno 3-mililitrsko brezbarvno napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo, ki je zaprta s sprednjim in batnim zamaškom (klorobutilna guma) in vsebuje 2 ml vehikla. Viala in brizga sta skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varnostno injekcijsko iglo pakirani na podstavku s pretisnim omotom.

Skupno pakiranje vsebuje tri posamezna pakiranja, od katerih vsako vsebuje: eno 6-mililitrsko stekleno vialo z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma), zaprto z aluminijasto »flip-off« zaporko, ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje ter eno 3-mililitrsko brezbarvno napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo, ki je zaprta s sprednjim in batnim zamaškom (klorobutilna guma) in vsebuje 2 ml vehikla. Viala in brizga sta skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varnostno injekcijsko iglo pakirani na podstavku s pretisnim omotom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

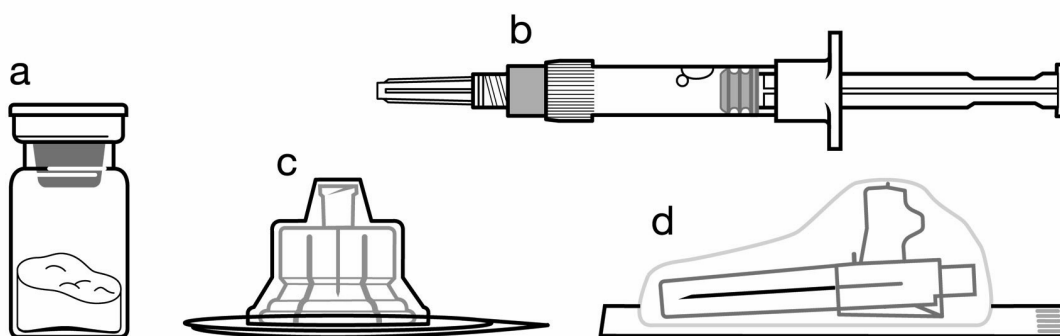
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom >

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo in intramuskularno injiciranje zdravila Sandostatin LAR

SAMO ZA GLOBOKO INTRAMUSKULARNO INJICIRANJE

Komplet za injiciranje vsebuje:



- a ena viala, ki vsebuje prašek zdravila Sandostatin LAR
- b ena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje raztopino z vehiklom za rekonstitucijo
- c en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- d ena varnostna injekcijska igla

Skrbno sledite navodilom v nadaljevanju, da bo rekonstitucija zdravila Sandostatin LAR pred globokim intramuskularnim injiciranjem zagotovo ustrezna.

Pri rekonstituciji zdravila Sandostatin LAR so kritični trije koraki. **Če jih ne upoštevate, se lahko zgodi, da zdravilo ne bo ustrezno aplicirano.**

- **Komplet za injiciranje se mora ogreti na sobno temperaturo.** Komplet za injiciranje vzemite iz hladilnika in ga pred pripravo pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, a ne več kot 24 ur.
- Po dodatku vehikla naj viala stoji 5 minut, s čimer **zagotovite, da se prašek povsem prepoji.**

- Ko je prašek povsem prepojen, **rahlo stresajte vialo** v vodoravni smeri najmanj 30 sekund, **dokler suspenzija ne postane povsem enakomerna**. Suspenzijo zdravila Sandostatin LAR je treba vedno pripraviti **tik pred** uporabo.

Zdravilo Sandostatin LAR sme injicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

1. korak

- Komplet za injiciranje Sandostatin LAR vzemite iz hladilnika.

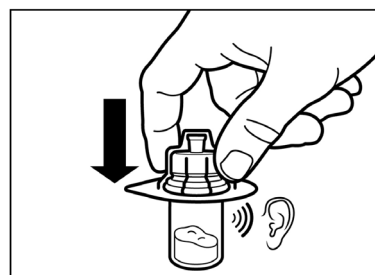
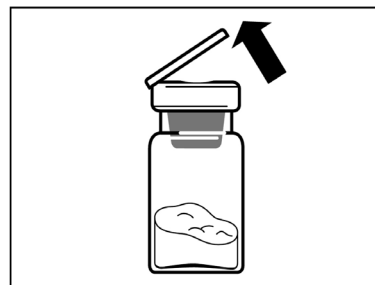
OPOZORILO: Pomembno je, da s postopkom rekonstitucije začnete šele ko se komplet za injiciranje segreje na sobno temperaturo. Komplet naj pred pripravo stoji na sobni temperaturi najmanj 30 minut in ne več kot 24 ur.

Opomba: Če je treba, lahko komplet za injiciranje ponovno postavite v hladilnik.



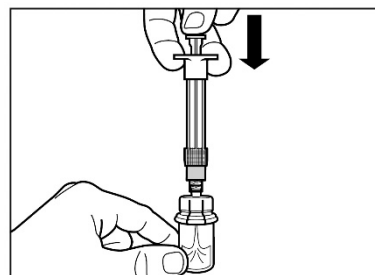
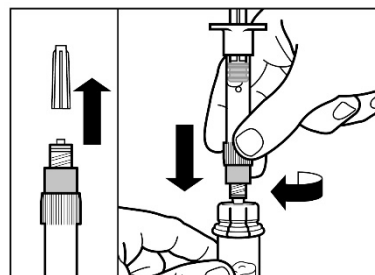
2. korak

- Z vialo snemite plastično zaporko in z alkoholno krpico očistite gumijast zamašek na viali.
- Z ovojnine adapterja za vialo odstranite zaščitno folijo, vendar adapterja za vialo NE jemljite iz ovojnine.
- Adapter za vialo, ki ste ga prijeli skupaj z ovojnino, položite na vrh vialo in ga pritisnite navzdol, dokler se ne zaskoči, kar potrdi razločen "klik".
- Ovojnino snemite z adapterja za vialo s potegom navzgor.



3. korak

- Z injekcijske brizge, napolnjene z vehiklom odstranite pokrovček in brizgo privijte na adapter za vialo.
- Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da boste ves vehikel iztisnili v vialo.

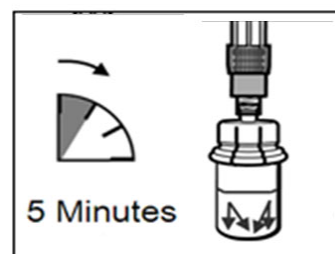


4. korak

OPOZORILO: Pomembno je, da viala stoji 5 minut, s čimer zagotovite, da se prašek povsem prepoji z vehiklom.

Opozorilo: Povsem normalno je, da se bat pri tem pomakne nekoliko navzgor, saj se tlak v viali lahko nekoliko poveča.

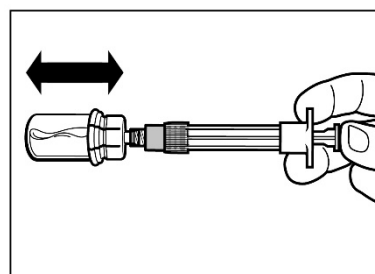
- Na tej stopnji pripravite bolnika na injiciranje.



5. korak

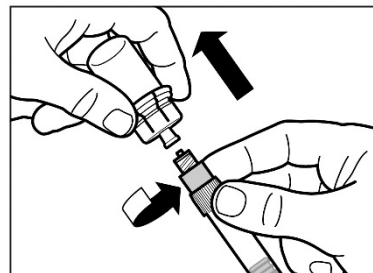
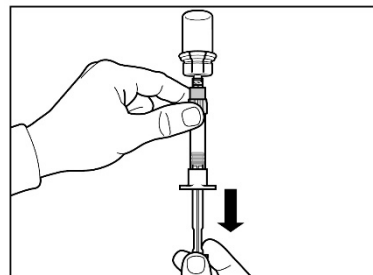
- Ko je prašek povsem prepojen, poskrbite, da bo bat v brizgi potisnjen do konca.

OPOZORILO: Z batom, potisnjenim do konca, **najmanj 30 sekund rahlo** stresajte vialo v vodoravni smeri, tako da se prašek v vehiklu povsem suspendira (in nastane mlečna enakomerna suspenzija). Če se prašek še ni povsem suspendiral, vialo rahlo stresajte še 30 sekund.



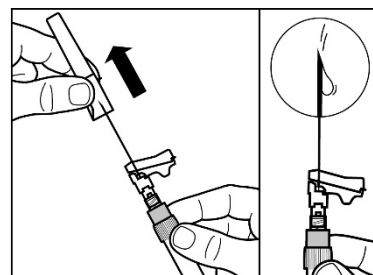
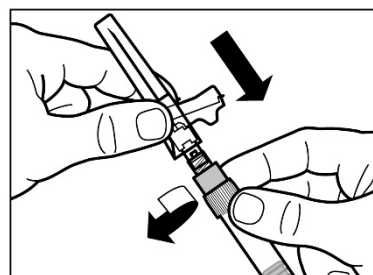
6. korak

- Mesto injiciranja obrišite z alkoholno krpico.
- Brizgo in vialo obrnite na glavo in počasi vlecite bat nazaj, tako da vso vsebino iz viale potegnete v brizgo.
- Brizgo odvijte z adapterja za vialo.



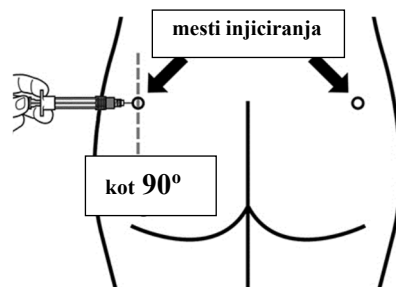
7. korak

- Na brizgo privijte varnostno injekcijsko iglo.
- Brizgo rahlo stresajte, da ostane suspenzija mlečna in enakomerna.
- Potegnite zaščitni pokrovček z igle in sicer naravnost navzgor.
- Rahlo potrkajte po brizgi, da izločite vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge. *Preverite, da ni prišlo do kontaminacije mesta injiciranja.*
- Za injiciranje zdravila bolniku **takoj** nadaljujte z 8. korakom. Če zdravila ne injicirate takoj lahko pride do usedanja.



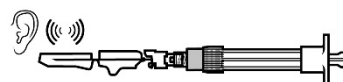
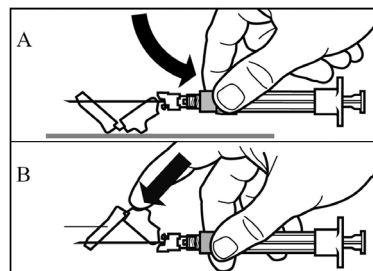
8. korak

- Zdravilo Sandostatin LAR je treba aplicirati vedno le z globoko intraglutealno injekcijo, **NIKOLI** intravensko.
- Iglo vbodite do konca v levi ali desni gluteus pod kotom 90° glede na kožo.
- Počasi povlecite bat, da se prepričate, da niste nabodli žile (če ste nabodli žilo, iglo nekoliko premaknite).
- Počasi potiskajte bat, dokler brizga ni povsem prazna. Izvlecite iglo iz mesta injiciranja in aktivirajte varnostni ščitnik (kot je prikazano v 9. koraku).



9. korak

- Varnostni ščitnik namestite preko igle na enega izmed dveh prikazanih načinov:
 - predel zgiba na varnostnem ščitniku pritisnete navzdol ob trdno površino (slika A)
 - ali pa s prstom potisnete zgib naprej (slika B).
- Pravilno aktivacijo varnostnega mehanizma vam bo potrdil razločen "klik".
- Brizgo takoj zavržite (v zbiralnik za ostre predmete).



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Dodatne informacije

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

Novartis Pharma Services Inc.,
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01395/004-006

H/92/01395/025-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 10. 2024

JAZMP-T/011-30.10.2024

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani:
Slovenija/Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke