

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oktreotid Teva 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Oktreotid Teva 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Oktreotid Teva 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži oktreotidacetat što odgovara 10 mg oktreotida
Svaka bočica sadrži oktreotidacetat što odgovara 20 mg oktreotida
Svaka bočica sadrži oktreotidacetat što odgovara 30 mg oktreotida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Prašak: Bijeli do bjelkasti prašak, bez stranih čestica.

Otapalo: Bistra, bezbojna otopina, praktički bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s akromegalijom u kojih kirurški zahvat nije prikladan ili učinkovit, ili u prijelaznom razdoblju dok radioterapija ne postigne potpuni učinak (vidjeti dio 4.2).

Liječenje bolesnika sa simptomima povezanim s funkcionalnim gastroenteropankreatičkim endokrinim tumorima, na primjer karcinoidni tumori s obilježjima karcinoidnog sindroma (vidjeti dio 5.1).

Liječenje bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima srednjeg crijeva ili nepoznatog primarnog sijela, kada su kao mjesta sijela isključena mjesta izvan srednjeg crijeva.

Liječenje adenoma hipofize koji luče TSH:

- kada se izlučivanje nije normaliziralo nakon kirurškog zahvata i/ili radioterapije;
- u bolesnika u kojih kirurški zahvat nije prikladan;
- u ozračenih bolesnika, dok radioterapija ne postane učinkovita.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Akromegalija

Preporučuje se započeti liječenje primjenom 20 mg lijeka Oktreotid Teva u intervalima od 4 tjedna kroz 3 mjeseca. Bolesnici koji se liječe s.c. oktreotidom mogu započeti liječenje lijekom Oktreotid Teva dan nakon posljednje doze s.c. oktreotida. Naknadno prilagođavanje doze treba se temeljiti na serumskim koncentracijama hormona rasta (GH) i inzulinu sličnog faktora rasta-1/somatomedina C (IGF-1) te kliničkim simptomima.

Bolesnicima u kojih, unutar tog 3-mjesečnog perioda, klinički simptomi i biokemijski parametri (GH; IGF-1) nisu potpuno kontrolirani (koncentracije GH-a još uvijek iznad 2,5 mikrogram/l), dozu se može povisiti do 30 mg svaka 4 tjedna. Ako nakon 3 mjeseca, GH, IGF-1, i/ili simptomi nisu odgovarajuće kontrolirani uz dozu od 30 mg, doza se može povisiti na 40 mg svaka 4 tjedna.

Bolesnicima čije su koncentracije GH-a stalno ispod 1 mikrogram/l, koncentracije IGF-1 u serumu normalizirane, a većina reverzibilnih znakova/simptoma akromegalije je nestala nakon tromjesečnog liječenja s 20 mg, može se primjenjivati 10 mg lijeka Oktreotid Teva svaka 4 tjedna. Međutim, osobito u ovoj skupini bolesnika, preporuča se pomni nadzor adekvatne kontrole koncentracije GH i IGF-1 u serumu, kao i kliničkih znakova/simptoma pri toj sniženoj dozi lijeka Oktreotid Teva.

U bolesnika na stabilnoj dozi lijeka Oktreotid Teva potrebno je provjeravati GH i IGF-1 svakih 6 mjeseci.

Gastroenteropankreatički endokrini tumori

Liječenje bolesnika sa simptomima povezanim s funkcionalnim gastroenteropankreatičkim neuroendokrinim tumorima

Preporučuje se započeti liječenje primjenom 20 mg lijeka Oktreotid Teva u intervalima od 4 tjedna. Bolesnici koji se liječe s.c. oktreatidom trebaju nastaviti liječenje prethodno učinkovitom dozom tijekom 2 tjedna nakon prve injekcije lijeka Oktreotid Teva.

Bolesnicima čiji su simptomi i biološki markeri dobro kontrolirani nakon 3 mjeseca liječenja, dozu se može sniziti na 10 mg lijeka Oktreotid Teva svaka 4 tjedna.

Bolesnicima čiji su simptomi nakon 3 mjeseca liječenja samo djelomično pod kontrolom, dozu se može povisiti na 30 mg lijeka Oktreotid Teva svaka 4 tjedna.

U danima kada se tijekom liječenja lijekom Oktreotid Teva, eventualno pojačaju simptomi povezani s gastroenteropankreatičkim tumorima, preporučuje se dodatna primjena s.c. oktreatida dozama korištenim prije liječenja lijekom Oktreotid Teva. To se može dogoditi uglavnom u prva 2 mjeseca liječenja dok se ne postignu terapijske koncentracije oktreatida.

Liječenje bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima srednjeg crijeva ili nepoznatog primarnog sjela kada su kao mjesta sjela isključena mjesta izvan srednjeg crijeva

Preporučena doza lijeka Oktreotid Teva iznosi 30 mg primijenjena svaka 4 tjedna (vidjeti 5.1). Liječenje lijekom Oktreotid Teva za kontroliranje tumora treba nastaviti ukoliko nema napredovanja tumora.

Liječenje adenoma koji luče TSH

Liječenje lijekom Oktreotid Teva se mora započeti dozom od 20 mg u intervalima od 4 tjedna tijekom 3 mjeseca prije razmatranja prilagođavanja doze. Doza se zatim prilagođava na temelju odgovora TSH-a i hormona štitnjače.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Oštećena funkcija bubrega ne utječe na ukupnu izloženost (AUC) oktreatidu primijenjenom s.c. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Oktreotid Teva.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

U ispitivanju s oktreatidom primijenjenim s.c. i i.v., pokazano je da se kapacitet eliminacije može sniziti u bolesnika s cirozom jetre, ali ne i u bolesnika s masnom jetrom. U određenim slučajevima bolesnici s oštećenom funkcijom jetre zahtijevat će prilagođavanje doze.

Primjena u starijih osoba

U ispitivanju s oktreotidom primijenjenim s.c., u bolesnika ≥ 65 godina nije bilo potrebno prilagođavanje doze. Stoga za ovu skupinu bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Oktreotid Teva.

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Oktreotid Teva u djece.

Način primjene

Oktreotid Teva može se primijeniti samo dubokom intramuskularnom injekcijom. Mjesto uboda svake sljedeće intramuskularne injekcije treba izmjenjivati između lijevog i desnog glutealnog mišića (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

S obzirom na to da se tumori hipofize koji izlučuju GH mogu katkad proširiti i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. oštećenja vidnog polja), važno je da svi bolesnici budu pomno nadzirani. Ako se dokaže širenje tumora, bolesniku se mogu preporučiti drugi postupci liječenja.

U bolesnica s akromegalijom terapijska korist sniženja razine hormona rasta (GH) i normalizacije koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) može se očitovati ponovnom uspostavom plodnosti. Bolesnice reproduktivne dobi potrebno je upozoriti da tijekom liječenja oktreotidom, ako je potrebno, koriste djelotvornu kontracepciju (vidjeti također dio 4.6).

U bolesnika koji se dugotrajno liječe oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju štitnjače.

Tijekom terapije oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju jetre.

Kardiovaskularni događaji

Prijavljeni su česti slučajevi bradikardije. Može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili tvari koje kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji žuči i povezani događaji

Kolelitijaza je vrlo česti događaj tijekom liječenja oktreotidom i može se povezati s kolecistitisom i proširenjem žučnog kanala (vidjeti dio 4.8). Dodatno, u postmarketiškome periodu prijavljeni su slučajevi kolangitisa kao komplikacije kolelitijaze u bolesnika koji uzimaju oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem.

Preporučuje se ultrazvučna pretraga žučnog mjehura prije, kao i u približno 6-mjesečnim intervalima tijekom terapije oktreotid injekcijama s produljenim oslobađanjem.

Metabolizam glukoze

Oktreotid Teva može utjecati na regulaciju glukoze zbog svog inhibitornog djelovanja na hormon rasta, glukagon i otpuštanje inzulina. Postprandijalna tolerancija glukoze može biti poremećena. U bolesnika liječenih s.c. oktreotidom, u nekim se slučajevima kao rezultat dugotrajne primjene može javiti stanje perzistirajuće hiperglikemije. Također je bila prijavljena i hipoglikemija.

U bolesnika koji istodobno imaju šećernu bolest tipa I, Oktreotid Teva može utjecati na regulaciju glukoze, pa bi mogle biti potrebne niže doze inzulina. U osoba koje ne boluju od šećerne bolesti, kao i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa II s djelomično očuvanim rezervama inzulina, s.c. primjena

oktreotida može rezultirati postprandijalnim porastom glikemije. Stoga se savjetuje nadzor nad tolerancijom glukoze i antidijabetičkim liječenjem.

U bolesnika s inzulinomima oktreotid može, zbog svog relativno jačeg inhibicijskog učinka na izlučivanje GH-a i glukagona nego inzulina te zbog kraćeg trajanja njegovog inhibicijskog djelovanja na inzulin, produljiti i pojačati trajanje hipoglikemije. Te bolesnike se mora pažljivo nadzirati.

Funkcija gušterače:

Egzokrina insuficijencija gušterače (engl. *pancreatic exocrine insufficiency*, PEI) uočena je u nekih bolesnika koji su primali terapiju oktreotidom za liječenje gastroenteropankreatičkih neuroendokrinih tumora. Simptomi PEI-a mogu uključivati steatoreju, mekanu stolicu, nadutost u abdomenu i gubitak težine. U simptomatskih bolesnika treba razmotriti probir i odgovarajuće liječenje PEI-a u skladu s kliničkim smjernicama.

Prehrana

Oktreotid može u nekih bolesnika promijeniti apsorpciju masnoća iz hrane.

U nekih bolesnika koji su primali terapiju oktreotidom bila je zamijećena snižena razina vitamina B12 i poremećen nalaz Schillingova testa. Tijekom terapije Sandostatin LAR-om preporučuje se praćenje razine vitamina B12 u bolesnika koji u anamnezi već od ranije imaju zabilježen manjak vitamina B12.

Sadržaj natrija

Oktreotid Teva sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili tvari koje kontroliraju ravnotežu tekućine i elektrolita kada se istodobno primjenjuje Oktreotid Teva može biti potrebno (vidjeti dio 4.4).

Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina i antidijabetika kada se istodobno primjenjuje Oktreotid Teva (vidjeti dio 4.4).

Otkriveno je da oktreotid smanjuje crijevnu apsorpciju ciklosporina i odgađa apsorpciju cimetidina.

Istodobna primjena oktreotida i bromokriptina povećava bioraspoloživost bromokriptina.

Ograničeni objavljeni podaci ukazuju na to da analozi somatostatina mogu smanjiti metabolički klirens tvari za koje je poznato da se metaboliziraju putem enzima citokroma P450, što može biti uzrokovano supresijom hormona rasta. S obzirom da se ne može isključiti ovakav mogući učinak oktreotida, potreban je oprez kod primjene lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 i imaju nizak terapijski indeks (npr. kinidin, terfenadin).

Istodobna primjena s radioaktivnim analogima somatostatina

Somatostatin i njegovi analozi, kao što je oktreotid, kompetitivno se vežu na somatostatinske receptore te mogu utjecati na učinkovitost radioaktivnih analoga somatostatina. Primjenu Oktreotida Teva treba izbjegavati najmanje 4 tjedna prije primjene lutecij (177Lu) oksodotretida, radiofarmaceutika koji se veže na somatostatinske receptore. Ako je potrebno, bolesnike se može liječiti kratkodjelujućim analogima somatostatina sve do 24 sata prije primjene lutecij (177Lu) oksodotretida.

Nakon primjene lutecij (177Lu) oksodotretida, liječenje Oktreotidom Teva može se nastaviti unutar 4 do 24 sata, te se mora ponovno prekinuti 4 tjedna prije sljedeće primjene lutecij (177Lu) oksodotretida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni oktreetida u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća) i u otprilike jedne trećine slučajeva ishodi trudnoće su nepoznati. Većina slučajeva je zaprimljena u razdoblju nakon stavljanja oktreetida u promet, a više od 50% izloženih trudnoća je prijavljeno u bolesnica s akromegalijom. Većina je žena bila izložena oktreetidu tijekom prvog tromjesečja trudnoće u dozama od 100-1200 mikrograma/dan potkožno primijenjenog oktreetida ili od 10-40 mg/mjesec oktreetida u obliku injekcije s produljenim oslobađanjem. Kongenitalne anomalije su prijavljene u otprilike 4% slučajeva trudnoća s poznatim ishodom. U tim slučajevima ne sumnja se na uzročnu povezanost s oktreetidom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Oktreetid Teva tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oktreetid u majčino mlijeko. Ispitivanja u životinja pokazuju da se oktreetid izlučuje u mlijeko. Bolesnice ne smiju dojeti tijekom liječenja lijekom Oktreetid Teva.

Plodnost

Nije poznato ima li oktreetid učinak na plodnost u ljudi. Kod muških potomaka ženki koje su tretirane tijekom trudnoće i dojenja otkriveno je kasno spuštanje testisa. Oktreetid, međutim, nije narušavao plodnost u štakora pri dozama do 1 mg/kg tjelesne težine na dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oktreetid Teva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati oprez ako prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima osjete omaglicu, asteniju/umor, ili glavobolju tijekom liječenja lijekom Oktreetid Teva.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave prijavljene tijekom terapije oktreetidom uključuju poremećaje probavnog sustava, poremećaje živčanog sustava, poremećaje jetre i žuči, te poremećaje metabolizma i prehrane.

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u kojima je bio primijenjen oktreetid su bile proljev, bol u abdomenu, mučnina, flatulencija, glavobolja, kolelitijaza, hiperglikemija i konstipacija. Ostale često prijavljene nuspojave su bile omaglica, lokalizirana bol, žučni talog, poremećaj funkcije štitnjače (npr. snižen tireotropin [TSH], snižen ukupni T4 te snižen slobodni T4), rijetke stolice, poremećaj tolerancije glukoze, povraćanje, astenija i hipoglikemija.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave, nabrojane u Tablici 1, bile su prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s oktreetidom:

Nuspojave (Tablica 1) su poredane po učestalosti, najčešće su navedene prve, uz sljedeću dogovornu podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), uključujući izolirana izvješća. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Proljev, bol u abdomenu, mučnina, konstipacija, flatulencija.
Često:	Dispepsija, povraćanje, nadimanje trbuha, steatoreja, rijetke stolice, promjena boje stolice.
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Glavobolja.
Često:	Omaglica.
Endokrini poremećaji	
Često:	Hipotireoza, poremećaj štitnjače (npr. snižen TSH, snižen ukupni T4 i snižen slobodni T4).
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često:	Kolelitijaza.
Često:	Kolecistitis, žučni talog, hiperbilirubinemija.
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	Hiperglikemija.
Često:	Hipoglikemija, poremećaj tolerancije glukoze, anoreksija.
Manje često:	Dehidracija.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Reakcije na mjestu primjene injekcije.
Često:	Astenija.
Pretrage	
Često:	Povišene razine transaminaza.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Svrbež, osip, alopecija.
Poremećaji dišnog sustava	
Često:	Dispneja.
Cardiac disorders	
Često:	Bradikardija.
Manje često:	Tahikardija.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Spontano prijavljene nuspojave prikazane u Tablici 2 su prijavljene dobrovoljno te nije uvijek moguće pouzdano odrediti učestalost ili uzročnu povezanost s obzirom na izloženost lijeku.

Tablica 2: Nuspojave dobivene iz spontanih prijava

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Trombocitopenija.	
Poremećaji imunološkog sustava	
Anafilaksija, alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti.	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Urtikarija.	
Poremećaji jetre i žuči	
Akutni pankreatitis, akutni hepatitis bez kolelitijaze, kolestatski hepatitis, kolestaza, žutica, kolestatska žutica.	
Srčani poremećaji	
Aritmije.	
Pretrage	
Povišene razine alkalne fosfataze, povišene razine gama glutamil transferaze.	

Opis odabranih nuspojava

Žučni mjehur i povezane reakcije

Pokazalo se da analozi somatostatina inhibiraju kontraktilnost žučnog mjehura i smanjuju izlučivanje žuči, koje može dovesti do poremećaja žučnog mjehura ili žučnog taloga. Stvaranje žučnih kamenaca prijavljeno je u 15 do 30% osoba koje dugotrajno primaju oktreotid s.c. Incidencija u općoj populaciji (u dobi od 40 do 60 godina) je oko 5 do 20%. Dugotrajna izloženost oktreotid injekcijama s produljenim oslobađanjem u bolesnika s akromegalijom ili gastroenteropankreatičkim tumorima ukazuje na to da liječenje oktreotid injekcijama s produljenim oslobađanjem ne povećava učestalost stvaranja žučnih kamenaca u usporedbi sa s.c. primjenom. Ako se žučni kamenci pojave, obično su asimptomatski; simptomatski kamenci moraju se liječiti ili terapijom otapanja pomoću žučnih kiselina ili kirurškim zahvatom.

Poremećaji probavnog sustava

U rijetkim slučajevima, gastrointestinalne nuspojave mogu nalikovati akutnoj opstrukciji tankog crijeva s progresivnom distenzijom abdomena, teškom epigastričnom boli, pojačanom osjetljivošću i napetošću trbuha. Poznato je da se učestalost gastrointestinalnih štetnih događaja, tijekom kontinuiranog liječenja, s vremenom smanjuje.

Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije

Preosjetljivost i alergijske reakcije prijavljene su nakon stavljanja u promet. Kada se pojave, uglavnom zahvaćaju kožu, rijetko usta i dišne puteve. Prijavljeni su izolirani slučajevi anafilaktičkog šoka.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, crvenilo, krvarenje, svrbež, oticanje ili induraciju su često prijavljene u bolesnika koji primaju oktreotid injekciju s produljenim oslobađanjem; te reakcije nisu, međutim, zahtijevale nikakve kliničke intervencije u većini slučajeva.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Iako se izlučivanje masnoće stolicom može povećati, do danas nema dokaza da dugotrajno liječenje oktreotidom dovodi do nutritivnih nedostataka zbog malapsorpcije.

Enzimi gušterače

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je akutni pankreatitis unutar prvih sati ili dana liječenja oktreotidom s.c. koji bi se povukao prestankom primjene lijeka. Osim toga, u bolesnika dugotrajno liječenih oktreotidom s.c. bio je prijavljen kolelitijazom izazvan pankreatitis.

Srčani poremećaji

Bradikardija je česta nuspojava analoga somatostatina. I u bolesnika s akromegalijom i u bolesnika s karcinoidnim sindromom su bile zamijećene promjene EKG-a kao što je produljenje QT intervala, promjena položaja osi, rana repolarizacija, niska voltaža, poremećaj odnosa R/S zubaca, rana progresija R zubca te nespecifične promjene ST-T segmenta. Povezanost ovih događaja s oktreotidacetatom nije utvrđena, jer je veliki dio ovih bolesnika imao bolest srca u podlozi (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija

Trombocitopenija je prijavljena nakon stavljanja u promet, naročito tijekom liječenja oktreotid injekcijom (i.v.) u bolesnika s cirozom jetre, i tijekom liječenja oktreotid injekcijom s produljenim oslobađanjem. Reverzibilna je nakon prestanka liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljen je ograničen broj slučajnih predoziranja oktreotid injekcijom s produljenim oslobađanjem. Raspon doza oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem je iznosio od 100 mg do 163 mg/mjesec. Jedina prijavljena nuspojava bile su navale vrućine.

Zabilježena je primjena doza oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem do 60 mg/mjesec i do 90 mg/2 tjedna kod bolesnika s karcinomom. Te doze su se općenito dobro podnosile, ali su zabilježene sljedeće nuspojave: učestalo mokrenje, umor, depresija, tjeskoba i nedostatak koncentracije.

Predoziranje se liječi simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB02

Mehanizam djelovanja

Oktreotid je sintetski oktapeptidni derivat prirodnog somatostatina, sa sličnim farmakološkim učincima, ali sa značajno duljim djelovanjem. On inhibira patološki povišeno lučenje hormona rasta (GH), kao i peptida i serotonina koje stvara GEP endokrini sustav.

U životinja je oktreotid potentniji inhibitor oslobađanja GH-a, glukagona i inzulina nego somatostatin, s većom selektivnošću za supresiju GH-a i glukagona.

U zdravih ispitanika se pokazalo da oktreotid, poput somatostatina, inhibira:

- oslobađanje GH-a stimulirano argininom, tjelesnom aktivnošću i inzulinom izazvanom hipoglikemijom,
- postprandijalno oslobađanje inzulina, glukagona, gastrina, drugih peptida GEP sustava i argininom stimulirano oslobađanje inzulina i glukagona,
- oslobađanje tireotropina (TSH) stimulirano hormonom koji oslobađa tireotropin (TRH).

Za razliku od somatostatina, oktreotid jače inhibira sekreciju GH-a nego inzulina i nakon prestanka njegove primjene nema ponovne („rebound“) hipersekrecije hormona (tj. GH-a u bolesnika s akromegalijom).

U bolesnika s akromegalijom, Oktreotid Teva, galenska formulacija oktreotida prikladna za ponovljenu primjenu u intervalima od 4 tjedna, oslobađa ujednačene i terapijske koncentracije oktreotida u serumu, čime ujednačeno snižava koncentraciju GH-a i normalizira koncentraciju IGF-1 u serumu u većine bolesnika. U većine bolesnika oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem bitno smanjuju kliničke simptome bolesti, kao što su glavobolja, znojenje, parestezije, umor, osteoartralgiya i sindrom karpalnog tunela. U prethodno neliječenih bolesnika s akromegalijom i adenomom hipofize koji luči GH liječenje oktreotidom rezultiralo je smanjenjem volumena tumora za > 20% u značajnom udjelu (50%) bolesnika.

U pojedinih bolesnika s adenomom hipofize koji luči GH prijavljeno je da su oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem dovele do smanjenja tumorske mase (prije kirurškog zahvata). Međutim, kirurški zahvat ne smije biti odgođen.

U bolesnika s funkcionalnim tumorima gastroenteropankreatičkog endokrinog sustava liječenje lijekom Oktreotid Teva omogućuje kontinuiranu kontrolu simptoma povezanih s osnovnom bolešću. Oktreotid u različitim vrstama gastroenteropankreatičkih tumora ima sljedeći učinak:

Karcinoidni tumori

Primjena oktreotida može rezultirati ublažavanjem simptoma, osobito naleta crvenila i proljeva. U mnogim je slučajevima to praćeno i padom serotonina u plazmi te smanjenim izlučivanjem 5-hidroksiindolactene kiseline mokraćom.

Vipomi

Biokemijska karakteristika ovih tumora je hiperprodukcija vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). U većini slučajeva primjena oktreotida rezultira ublažavanjem teškog sekretornog proljeva karakterističnog za to stanje, s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života. To je praćeno i poboljšanjem u pratećem poremećaju elektrolita, npr. hipokalijemiji, čime se omogućava ukidanje enteralne i parenteralne nadoknade tekućine i elektrolita. U nekih bolesnika snimanje kompjuteriziranom tomografijom upućuje na usporavanje ili zaustavljanje progresije tumora, ili čak i smanjivanje tumora, osobito metastaza u jetri. Kliničko poboljšanje obično prati sniženje razine VIP-a u plazmi, koji može doći na normalne vrijednosti.

Glukagonomi

Primjena oktreotida u većini slučajeva rezultira znatnim poboljšanjem nekrolitičkog, migrirajućeg osipa karakterističnog za ovo stanje. Učinak oktreotida na blagu šećernu bolest, koja se često javlja u ovih bolesnika, nije izražen i općenito ne rezultira smanjenjem potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima. Oktreotid dovodi do smanjenja proljeva, te posljedično i do povećanja tjelesne težine bolesnika. Iako primjena oktreotida često dovodi do izravnog sniženja razine glukagona u plazmi, ovo sniženje se općenito ne zadržava tijekom razdoblja dugotrajne primjene, unatoč kontinuiranom simptomatskom poboljšanju.

Gastrinomi/Zollinger-Ellisonov sindrom

Terapija inhibitorima protonske pumpe ili blokatorima H₂ receptora općenito kontrolira povećano lučenje želučane kiseline. Međutim, inhibitori protonske pumpe ili blokatorima H₂ receptora možda neće primjereno ublažiti proljev koji je također istaknuti simptom. Oktreotid Teva može pomoći u dodatnom smanjivanju povećanog lučenja želučane kiseline i ublažiti simptome, uključujući proljev, budući da omogućuje supresiju povišenih razina gastrina u nekih bolesnika.

Inzulinomi

Primjena oktreotida uzrokuje smanjenje razine cirkulirajućeg imunoreaktivnog inzulina. U bolesnika s operabilnim tumorima oktreotid može pomoći u predoperativnom obnavljanju i održavanju normoglikemije. U bolesnika s inoperabilnim dobroćudnim ili zloćudnim tumorima glikemijska kontrola može se poboljšati bez istodobnog održanog smanjenja razina cirkulirajućeg inzulina.

Uznapredovali neuroendokrini tumori srednjeg crijeva ili nepoznatog primarnog sijela kada su kao mjesta sijela isključena mjesta izvan srednjeg crijeva

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III (PROMID) pokazalo je da oktreotid injekcija s produljenim oslobađanjem inhibira rast tumora u bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima srednjeg crijeva. 85 bolesnika bilo je randomizirano na oktreotid injekciju s produljenim oslobađanjem 30 mg svaka 4 tjedna (n=42) ili placebo (n=43) tijekom 18 mjeseci, ili do progresije tumora ili smrti.

Glavni ključni kriteriji bili su: izostanak prethodnog liječenja; histološki potvrđeni; lokalno inoperabilni ili metastatski dobro diferencirani; funkcionalno aktivni ili inaktivni neuroendokrini tumori/karcinomi; s primarnim tumorom lociranim u srednjem crijevu ili tumorom nepoznatog primarnog sijela za koji se vjeruje da potječe iz srednjeg crijeva, ukoliko je primarno sijelo unutar gušterače, prsišta ili nekog drugog mjesta bilo isključeno.

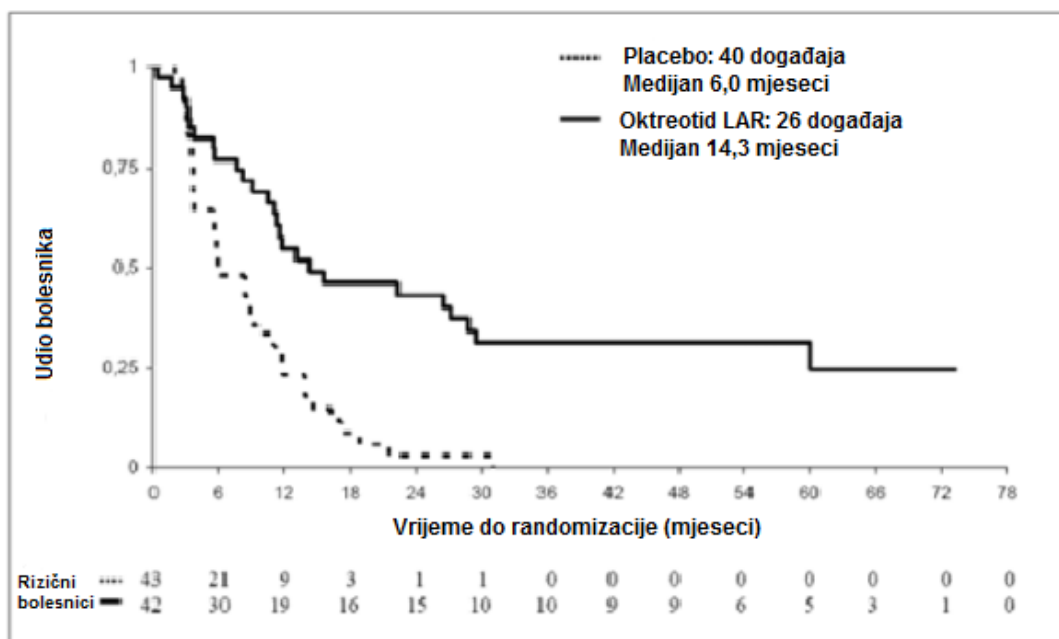
Primarni ishod bio je vrijeme do progresije tumora ili smrti povezane s tumorom (TTP; engl. *Time to Progression*).

U populaciji s namjerom liječenja (ITT; engl. *Intent-to-Treat*) (svi randomizirani bolesnici), uočeno je 26 slučajeva progresije ili smrti povezane s tumorom u skupini koja je primala oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem, odnosno 41 slučaj u skupini koja je primala placebo (HR = 0,32; 95% CI; 0,19 do 0,55; p-vrijednost = 0,000015).

U populaciji za konzervativnu ITT analizu (cITT) u kojoj su 3 bolesnika bila cenzurirana pri randomizaciji, bilo je uočeno 26 odnosno 40 progresija bolesti ili smrti povezanih s tumorom u skupinama koje su primale oktreotid injekciju s produljenim oslobađanjem odnosno placebo (HR=0,34; 95%-tni CI, 0,20 do 0,59; p-vrijednost =0,000072; Slika 1). Medijan vremena do progresije tumora bio je 14,3 mjeseci (95% CI; 11,0 do 28,8 mjeseci) u skupini koja je primala oktreotid injekciju s produljenim oslobađanjem te 6,0 mjeseci (95% CI; 3,7 do 9,4 mjeseca) u skupini koja je primala placebo.

Analiza podataka u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja (PP) u kojoj su dodatni bolesnici bili cenzurirani na kraju ispitivane terapije, progresija tumora ili smrt povezana s tumorom bile su uočene u 19 bolesnika koji su primali oktreotid injekciju s produljenim oslobađanjem te u 38 bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,24; 95% CI; 0,13 do 0,45; p-vrijednost = 0,000036).

Slika 1 Kaplan-Meierove procjene vremena do progresije (TTP) između oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem i placeba (populacija analizirana konzervativnom ITT analizom)



Logrank test stratificiran prema funkcionalnoj aktivnosti: p=0,000072, HR= 0,34 [95% CI: 0,20-0,59]

Tablica 3 Rezultati za vrijeme do progresije (TTP) prema analizi populacije

	TTP događaji		Medijan TTP-a u mjesecima [95% C.I.]		HR [95% C.I.] p- vrijednost *
	oktreotid injekcija s produljenim oslobađanjem	Placebo	oktreotid injekcija s produljenim oslobađanjem	Placebo	
ITT	26	41	NP	NP	0.32 [95% CI, 0.19 to 0.55]

					P=0.000015
cITT	26	40	14.3 [95% CI, 11.0 to 28.8]	6.0 [95% CI, 3.7 to 9.4]	0.34 [95% CI, 0.20 to 0.59] P=0.000072
PP	19	38	NP	NP	0.24 [95% CI, 0.13 to 0.45] P=0.000036
NP=nije prijavljeno; HR=omjer rizika; TTP=vrijeme do progresije tumora; ITT=analiza prema namjeri liječenja; cITT=konzervativna ITT analiza; PP=prema protokolu * Logrank test stratificiran prema funkcionalnoj aktivnosti					

Učinak liječenja bio je sličan u bolesnika s funkcionalno aktivnim (HR = 0,23; 95% CI; 0,09 do 0,57) i inaktivnim tumorima (HR = 0,25; 95% CI; 0,10 do 0,59).

Nakon 6 mjeseci liječenja, stabilna bolest je bila uočena u 67% bolesnika liječenih oktreotid injekcijom s produljenim oslobađanjem te u 37% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Na temelju značajne kliničke koristi postignute oktreotid injekcijom s produljenim oslobađanjem uočene u unaprijed planiranoj interim analizi, uključivanje bolesnika bilo je prekinuto.

Sigurnost primjene oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem u ovom ispitivanju u skladu je s njegovim utvrđenim sigurnosnim profilom.

Liječenje adenoma hipofize koji luče TSH

Pokazalo se da oktreotid injekcija s produljenim oslobađanjem, jedna intramuskularna injekcija primijenjena svaka 4 tjedna, potiskuje povišene razine hormone štitnjače, kako bi se normalizirao TSH i ublažili klinički znakovi i simptomi hipertireoze u bolesnika s adenomima koji luče TSH. Učinak liječenja oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem dosegao je statističku značajnost u usporedbi s početnim vrijednostima nakon 28 dana, a koristi od liječenja trajale su do 6 mjeseci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne intramuskularne injekcije oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem, koncentracija oktreotida u serumu postiže prolaznu početnu vršnu vrijednost unutar 1 sata nakon primjene, a zatim unutar 24 sata koncentracija oktreotida progresivno pada na niske vrijednosti koje se ne mogu detektirati. Nakon te početne vršne vrijednosti 1. dana u većine bolesnika oktreotid ostaje sljedećih 7 dana u subterapijskim razinama. Nakon toga, koncentracije oktreotida opet rastu, a plato koncentracije postiže se oko 14. dana i ostaje relativno stalan tijekom sljedeća 3-4 tjedna. Vršna vrijednost tijekom 1. dana niža je od razina tijekom plato faze te se tijekom 1. dana ne oslobodi više od 0,5% od ukupne količine lijeka. Približno nakon 42. dana koncentracija oktreotida polako pada, istodobno sa završnom fazom razgradnje polimernog matriksa u pripravku.

U bolesnika s akromegalijom prosječne plato koncentracije oktreotida nakon jednokratnih doza od 10 mg, 20 mg i 30 mg oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem iznose 358 ng/l, 926 ng/l, odnosno 1710 ng/l. Koncentracije oktreotida u serumu u stanju dinamičke ravnoteže, postignute nakon 3 injekcije u intervalima od 4 tjedna, više su približno 1,6-1,8 puta i iznose 1557 ng/l, odnosno 2384 ng/l nakon višekratnih injekcija od 20 mg, odnosno 30 mg oktreotid injekcije s produljenim oslobađanjem.

U bolesnika s karcinoidnim tumorima, srednja vrijednost (i medijan) koncentracije oktreotida u serumu u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih injekcija od 10 mg, 20 mg i 30 mg oktreotid injekcija s produljenim oslobađanjem, primijenjenih u intervalima od 4 tjedna, također su linearno rasle s dozom i iznosile su 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l, odnosno 3928 (3010) ng/l.

H A L M E D
12 - 04 - 2024
ODOBRENO

Tijekom 28 mjesečnih oktreetid injekcija s produljenim oslobađanjem nije došlo do akumulacije oktreetida iznad one očekivane uslijed preklapanja profila oslobađanja.

Distribucija i biotransformacija

Farmakokinetički profil oktreetida nakon oktreetid injekcija s produljenim oslobađanjem odraz je profila oslobađanja iz polimernog matriksa i njegove biorazgradnje. Nakon oslobađanja u sistemsku cirkulaciju, oktreetid se raspodjeljuje prema svojim poznatim farmakokinetičkim svojstvima, kao što je opisano kod s.c. primjene. Volumen raspodjele oktreetida u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,27 l/kg, a ukupni tjelesni klirens iznosi 160 ml/min. Vežanje na bjelančevine plazme iznosi oko 65%, a lijek se u osnovi ne veže za krvne stanice.

Farmakokinetički podaci s ograničenim uzorkovanjem krvi u pedijatrijskih bolesnika s hipotalamičkom pretilošću, u dobi od 7–17 godina, koji su primali oktreetid injekcije s produljenim oslobađanjem 40 mg jednom mjesečno, pokazali su srednju vrijednost najniže koncentracije oktreetida u plazmi od 1395 ng/l nakon prve injekcije i 2973 ng/l u stanju dinamičke ravnoteže. Uočena je viša varijabilnost među ispitanicima.

Najniže koncentracije oktreetida u stanju dinamičke ravnoteže nisu povezane s godinama i BMI-om, ali su umjereno povezane s tjelesnom težinom (52,3–133 kg), te su bile značajno različite između muških i ženskih bolesnika, odnosno oko 17% više u ženskih bolesnica.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti u životinja nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Reproduktivna ispitivanja u životinja nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka, učinaka na embrio/fetus ili drugih reproduktivnih učinaka uzrokovanih oktreetidom uz doze do 1 mg/kg/dan primijenjene roditeljima. U potomaka štakora uočena je određena retardacija fiziološkog rasta koja je bila prolazna i mogla se pripisati inhibiciji GH-a koju je uzrokovala prekomjerna farmakodinamička aktivnost (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena specifična ispitivanja u mladim štakora. U ispitivanjima pred i postnatalnog razvoja uočeni su smanjeni rast i sazrijevanje u F1 potomaka ženki koje su dobivale oktreetid tijekom cijele trudnoće i razdoblja laktacije. Kasno spuštanje testisa otkriveno je kod muških F1 potomaka, ali plodnost zahvaćenih F1 muških mladunaca ostala je normalna. Gore navedena opažanja bila su prolazna te se stoga smatraju posljedicom inhibicije GH-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak (bočica):
poli (DL-laktid-ko-glikolid)
manitol (E421)

Otapalo (napunjena štrcaljka):
karmelozanatrij
manitol (E421)
poloksamer
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Lijek se ne smije čuvati nakon rekonstitucije (mora se odmah primijeniti).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Oktreotid Teva se na dan ubrizgavanja može čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Okreotid 10 mg: Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu zatvorenu gumenim čepom (klorobutilna guma) s aluminijskim prstenom i tamnoplavom „flip-off“ kapičom, koja sadrži prašak za suspenziju za injekciju i 1 napunjenu bezbojnu staklenu štrcaljku s prednjim zatvaračem i klipom (bromobutilna guma) s 2 ml otapala, zajedno pakirane u plastični spremnik s 1 nastavkom za bočicu i 1 sigurnosnom iglom za injekciju.

Dostupna su jedinična pakiranja i višestruka pakiranja sa tri jedinična pakiranja.

Okreotid 20 mg: Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu zatvorenu gumenim čepom (klorobutilna guma) s aluminijskim prstenom i narančastom „flip-off“ kapičom, koja sadrži prašak za suspenziju za injekciju i 1 napunjenu bezbojnu staklenu štrcaljku s prednjim zatvaračem i klipom (bromobutilna guma) s 2 ml otapala, zajedno pakirane u plastični podložak s 1 nastavkom za bočicu i 1 sigurnosnom iglom za injekciju.

Dostupna su jedinična pakiranja i višestruka pakiranja sa tri jedinična pakiranja.

Okreotid 30 mg: Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu zatvorenu gumenim čepom (klorobutilna guma) s aluminijskim prstenom i tamnocrvenom „flip-off“ kapičom, koja sadrži prašak za suspenziju za injekciju i 1 napunjenu bezbojnu staklenu štrcaljku s prednjim zatvaračem i klipom (bromobutilna guma) s 2 ml otapala, zajedno pakirane u plastični podložak s 1 nastavkom za bočicu i 1 sigurnosnom iglom za injekciju.

Dostupna su jedinična pakiranja i višestruka pakiranja sa tri jedinična pakiranja.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

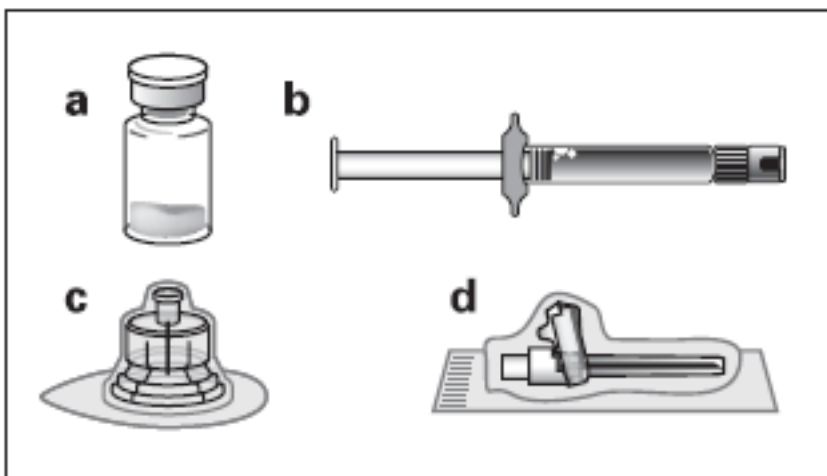
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu i intramuskularnu injekciju lijeka Oktreotid Teva

SAMO ZA DUBOKU INTRAMUSKULARNU INJEKCIJU

Sadržaj kompleta za injekciju:



- Jedna bočica koja sadrži prašak lijeka Oktreotid Teva
- Jedna napunjena štrcaljka koja sadrži otopinu za rekonstituciju
- Jedan nastavak za bočicu za rekonstituciju lijeka
- Jedna sigurnosna igla za injekciju.

Potrebno je pažljivo se pridržavati uputa da biste osigurali pravilnu rekonstituciju lijeka Oktreotid Teva prije duboke intramuskularne injekcije.

Postoje tri ključna postupka u rekonstituciji lijeka Oktreotid Teva. **U slučaju nepridržavanja, moguće je da se lijek neće moći odgovarajuće primijeniti.**

- **Komplet za injekciju mora dosegnuti sobnu temperaturu.** Izvadite komplet za injekciju iz hladnjaka i pustite ga da odstoji na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne dulje od 24 sata.
- Nakon što dodate otapalo, **osigurajte da prašak bude u potpunosti natopljen** tako što ćete pustiti bočicu da odstoji 5 minuta.
- Nakon natapanja, **umjereno tresite bočicu** u vodoravnom smjeru najmanje 30 sekundi **dok se ne stvori ujednačena suspenzija.** Suspenzija Oktreotid Teva mora se pripremiti tek **neposredno** prije primjene.

Oktreotid Teva smiju primjenjivati samo uvježbani zdravstveni radnici.

1. korak

- Izvadite Oktreotid Teva komplet za injekciju iz hladnjaka.

OPREZ: Vrlo je važno da postupak rekonstitucije počne tek nakon što je komplet za injekciju dosegao sobnu temperaturu. Pustite komplet da odstoji na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne dulje od 24 sata.



Napomena: Komplet za injekciju može se ponovno staviti u hladnjak ako bude potrebno.

2. korak

- Uklonite plastičnu kapicu s bočice i očistite gumeni čep bočice alkoholnom vatom.
- Uklonite blister foliju s pakiranja nastavka za bočicu te izvadite nastavak iz pakiranja držeći ga između kapice i tijela nastavka. **NE dirajte**

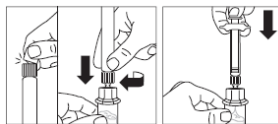


dio nastavka koji ide na bočicu.

- Postavite bočicu na ravnu površinu. Nastavak za bočicu postavite na vrh bočice i gurnite ga do kraja prema dolje dok ne čujete „klik“ koji znači da je nastavak sjeo na svoje mjesto.
- Očistite vrh nastavka za bočicu alkoholnom vatom.

3. korak

- Uklonite glatku bijelu kapicu sa štrcaljke napunjene otapalom i zavrtanjem pričvrstite štrcaljku na nastavak za bočicu.
- Polako gurnite klip do kraja kako bi se otapalo prebacilo u bočicu.

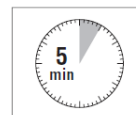


4. korak

OPREZ: Vrlo je važno pustiti bočicu da odstoji 5 minuta kako biste bili sigurni da je otapalo u potpunosti natopilo prašak.

Napomena: Moguće je da se klip pomakne prema gore uslijed blago povišenog tlaka u bočici.

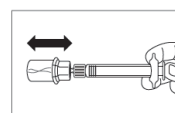
- **U ovoj fazi pripremite bolesnika za injekciju.**



5. korak

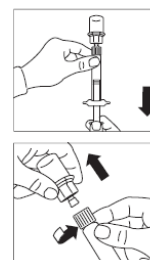
- Nakon natapanja, provjerite da je klip gurnut do kraja u štrcaljki.

OPREZ: Držite klip pritisnut i umjereno tresite bočicu u vodoravnom smjeru najmanje 30 sekundi kako bi se prašak u potpunosti suspendirao (ujednačena mliječna suspenzija). **Ponovo umjereno tresite još 30 sekundi ako se prašak nije u potpunosti suspendirao.**



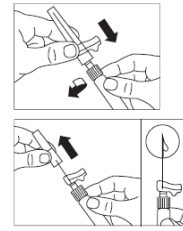
6. korak

- Okrenite štrcaljku i bočicu naopako, polako povucite klip unatrag i izvucite cjelokupni sadržaj iz bočice u štrcaljku.
- Odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu.



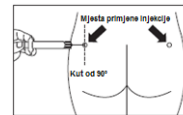
7. korak

- Pripremite mjesto primjene injekcije alkoholnom vatom.
- Zavrtanjem pričvrstite sigurnosnu iglu za injekciju na štrcaljku.
- Ako se lijek neće odmah primijeniti, lagano **ponovo protresite** štrcaljku kako biste osigurali ujednačenu mliječnu suspenziju.
- Maknite zaštitnu kapicu s igle.
- Lagano kucnite po štrcaljki da biste uklonili vidljive mjehuriće i izbacili ih iz štrcaljke.
- **Odmah** prijedite na 8. korak za primjenu lijeka bolesniku. Odgađanje primjene moglo bi rezultirati stvaranjem taloga.



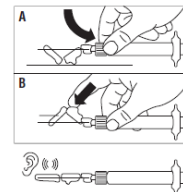
8. korak

- Oktreotid Teva smije se primjenjivati samo dubokom intramuskularnom injekcijom, **NIKADA** intravenski.
- Gurnite iglu do kraja u lijevi ili desni gluteus pod kutem od 90° u odnosu na kožu.
- Polako povucite klip unatrag radi provjere da se nije prodrlo u krvnu žilu (promijenite položaj ako je igla prodrla u krvnu žilu).
- Uz **stalan pritisak** gurajte klip dok se štrcaljka ne isprazni. Izvucite iglu s mjesta primjene i aktivirajte štitnik (kako je prikazano u **9. koraku**).



9. korak

- Aktivirajte sigurnosni štitnik preko igle na jedan od dva načina prikazana u nastavku:
 - ili pritisnite zglobni dio štitnika o tvrdu površinu (slika A)
 - ili prstom gurnite zglobni dio prema naprijed (slika B).
- Čuti ćete „klik“ koji potvrđuje pravilnu aktivaciju.
- Napomena: Zabilježite mjesto ubrizgavanja u zapisnik pacijenta i **izmjenjujte mjesečno**
- Odmah odložite štrcaljku (u spremnik za oštre predmete).



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Oktreotid Teva 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:
HR-H-367205258
Oktreotid Teva 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:
HR-H-487108635

Oktreotid Teva 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:
HR-H-168254025

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31. svibnja 2019./ 12. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.04.2024.