

1. IME ZDRAVILA

Oktreotid Teva 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
 Oktreotid Teva 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
 Oktreotid Teva 30 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje oktreotidjev acetat, ki ustreza 10 mg oktreotida.
 Ena viala vsebuje oktreotidjev acetat, ki ustreza 20 mg oktreotida.
 Ena viala vsebuje oktreotidjev acetat, ki ustreza 30 mg oktreotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
 Prašek: bel do umazano bel prašek, brez tujih delcev.
 Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z akromegalijo, pri katerih kirurški poseg ni primeren ali učinkovit ali 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 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 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 Oktreotid Teva je 20 mg vsake 4 tedne za obdobje 3 mesecev. Bolniki, ki se zdravijo z oktreotidom, apliciranim subkutano, lahko začnejo zdravljenje z zdravilom Oktreotid Teva naslednji dan po zadnjem subkutanem odmerku oktreotida. Nadaljnje prilagajanje odmerkov naj temelji na koncentracijah ravnega hormona (GH - *growth hormone*) in insulinu podobnega ravnega faktorja 1/somatomedina C (IGF-1 - *insulin-like growth factor 1/somatomedin C*) v serumu ter kliničnih simptomih.

Pri bolnikih, pri katerih v obdobju 3 mesecev klinični simptomi in biokemijski parametri (rastni hormon; 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/simptomov akromegalije po 3 mesecih zdravljenja z 20 mg izgine, je mogoče odmerek zdravila Oktreotid Teva znižati na 10 mg vsake 4 tedne. Pri tako nizkem odmerjanju zdravila Oktreotid Teva je zlasti pri tej skupini bolnikov priporočljivo skrbno spremljanje zadostnega uravnavanja serumskih koncentracij ravnega hormona in IGF-1 ter kliničnih znakov/simptomov.

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

Gastro-entero-pankreatični endokrini tumorji

Zdravljenje bolnikov, ki imajo simptome, povezane s funkcionalnimi gastro-entero-pankreatičnimi neuroendokrinimi tumorji

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

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

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

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

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

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

Zdravljenje adenomov, ki izločajo TSH

Zdravljenje z zdravilom Oktreotid Teva 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) oktreetidu, danemu subkutano. Prilagajanje odmerjanja zdravila Oktreetid Teva zato ni potrebno.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Rezultati študije z oktreetidom, 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 oktreetidom, ki so ga odmerjali subkutano osebam, starim najmanj 65 let, ni bilo potrebno prilagajanje odmerjanja, zato pri teh bolnikih tudi prilagajanje odmerjanja zdravila Oktreetid Teva ni potrebno.

Uporaba pri otrocih

Izkušenj z uporabo zdravila Oktreetid Teva pri otrocih je malo.

Način uporabe

Zdravilo Oktreetid Teva 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

Preobčutljivost na 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.

Terapevtske koristi znižanja koncentracije ravnega hormona in normalizacije koncentracije insulinu podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1 - *insulin-like growth factor 1*) bi mogoče lahko povrnilo plodnost bolnicam z akromegalijo. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z oktreetidom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo, če je potrebno (glejte poglavje 4.6).

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

Med zdravljenjem z oktreetidom 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 oktreetidom 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 oktreetid prašek

in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem prejeli po prihodu zdravila na trg. Priporoča se preiskava žolčnika z ultrazvokom pred začetkom zdravljenja z oktreetidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem in v približno 6 mesečnih presledkih tekom zdravljenja.

Metabolizem glukoze

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

Zdravilo Oktreetid Teva 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 oktreetida 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 oktreetid 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.

Delovanje trebušne slinavke

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali oktreetid za zdravljenje gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih 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.

Prehrana

Oktreetid lahko pri nekaterih bolnikih spreminja absorpcijo maščob iz hrane.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali oktreetid, 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 Oktreetid Teva priporočeno spremljanje ravni vitamina B12.

Vsebnost natrija

Zdravilo Oktreetid Teva vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Oktreetid zmanjša absorpcijo ciklosporina iz črevesja in upočasni absorpcijo cimetidina.

Sočasno dajanje oktreetida 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, 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 Oktreotid Teva v obdobju vsaj 4 tedne pred dajanjem lutecijevega (^{177}Lu) oksodotreotida, 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 Oktreotid Teva 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 poročanih pri bolnicah z akromegalijo. Večina žensk je bila izpostavljena oktreotidu v prvem trimesečju nosečnosti v odmerkih od 100 do 1200 mikrogramov/dan oktreotida subkutano ali 10-40 mg/mesec oktreotida v obliki dolgo delujoče injekcije. 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 Oktreotid Teva (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 Oktreotid Teva 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 strojev

Zdravilo Oktreotid Teva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji, če med

zdravljenem z zdravilom Oktreotid Teva čutijo omotičnost, pomanjkanje energije/utrujenost ali glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

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

Najpogosteje poročani neželeni učinki iz kliničnih preskušanj z uporabo oktreotida so bili 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 - *thyroid-stimulating hormone*], 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, naštetih 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 oktreetida 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 oktreetidu v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem kaže, da zdravljenje z oktreetidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreatid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem, 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 dokazov, da bi dolgoročno zdravljenje z oktreatidom povzročilo pomanjkanje hranil zaradi malabsorpcije.

Encimi pankreasa

V zelo redkih primerih so poročali o akutnem pankreatitisu v prvih urah ali dneh subkutanega zdravljenja z oktreatidom, ki je ob ukinitvi zdravila izzvenel. Poleg tega so pri bolnikih na dolgoročnem subkutanem zdravljenju z oktreatidom 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 oktreatidijevim 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 oktreatidom v obliki injekcije (i.v.) in so imeli cirozo jeter in med zdravljenjem z oktreatidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem. 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

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 oktreatida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem. Prejeti odmerki oktreatida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreatid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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

Mehanizem delovanja

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

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

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

- sproščanje rastnega 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 - *thyroid-stimulating hormone*), ki ga sproži tirotropin sproščajoči hormon (TRH - *thyrotropin-releasing hormone*).

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

Pri bolnikih z akromegalijo zdravilo Oktreotid Teva, 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 rastnega hormona in IGF-1 v serumu. Pri večini bolnikov oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 rastni hormon, je zdravljenje z oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem povzročilo zmanjšanje tumorske mase za >20 % pri precejšnjem deležu bolnikov (pri 50 %).

Pri posameznih bolnikih s hipofiznim adenomom, ki izloča rastni hormon, je oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem povzročil zmanjšanje tumorja (pred kirurškim posegom). S kirurškim posegom se kljub temu ne sme odlašati.

Pri bolnikih s funkcionalnimi tumorji gastro-entero-pankreatičnega endokrinega sistema zdravljenje z zdravilom Oktreotid Teva 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 oblivov in diareje. V več primerih to spremljata znižanje koncentracije serotoninina 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 računalniško tomografsko 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 Oktreotid Teva 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 neuroendokrini 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 oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem zavira rast tumorjev pri bolnikih z napredovalimi neuroendokrinimi tumorji srednjega črevesa. 85 bolnikov so randomizirali tako, da so prejeli oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 neuroendokrini tumor/karcinom; z lokacijo primarnega tumorja v srednjem črevesu ali neznananega izvora z domnevnim izvorom iz srednjega črevesa, če je izključena možnost primarnega tumorja v trebušni slinavki, prsnem košu ali drugod.

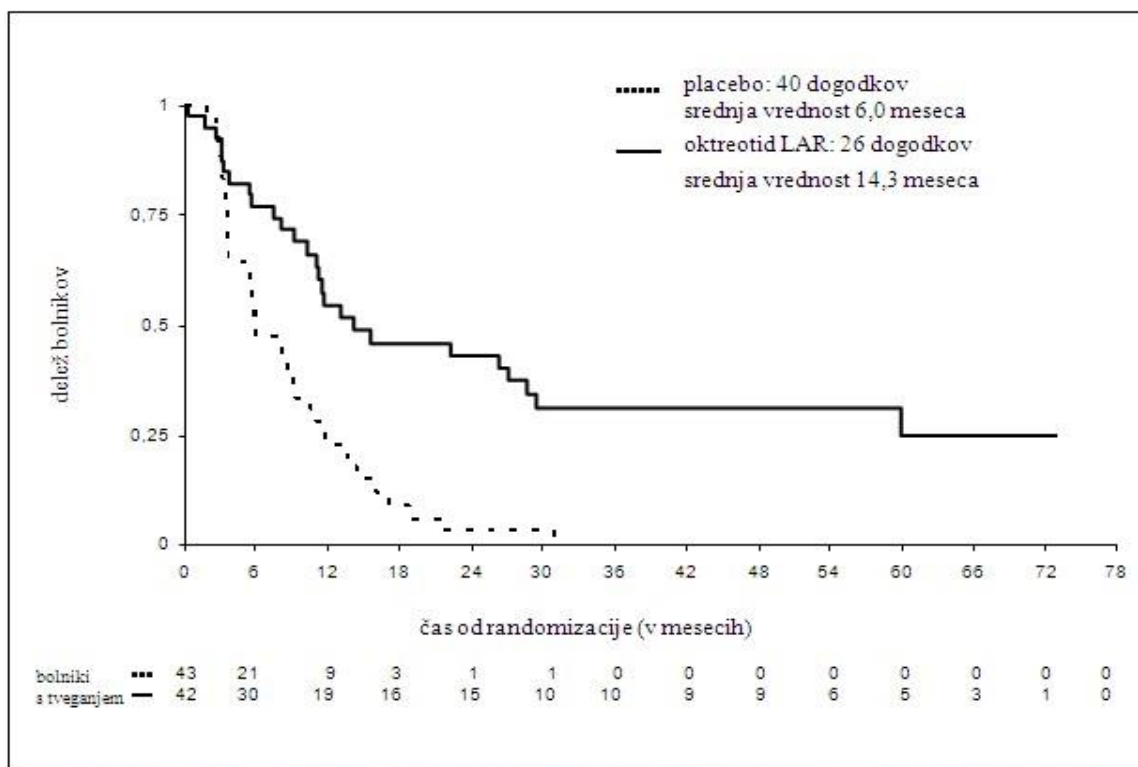
Primarni cilj opazovanja je bil čas do napredovanja tumorja ali smrti zaradi tumorja.

Pri analizi populacije, ki jo nameravamo zdraviti (*intent-to-treat analysis* - ITT) (vseh randomiziranih bolnikov) je bilo v skupini z oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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, ki jo nameravamo zdraviti (cITT) s cenzuriranimi podatki 3 bolnikov od randomizacije dalje je bilo v skupini z oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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, zdravljene po protokolu, s cenzuriranimi podatki dodatnih bolnikov ob zaključku zdravljenja v študiji, so pri prejemnikih oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 = 0,000036).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do napredovanja tumorja ali smrti zaradi tumorja pri prejemnikih oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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	HR [95 % IZ]
--	-------------	-------------------------------	--------------

			mesecih [95 % IZ]		vrednost p*
	oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem	placebo	oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem	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 =0,000036

np=ni podatka; HR=razmerje tveganj (*hazard ratio*); TTP=čas do napredovanja tumorja (*time to tumour progression*); ITT= z namenom zdravljenja (*intention to treat*); cITT= konzervativna analiza populacije z namenom zdravljenja (*conservative ITT*); 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 oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem in pri 37 % bolnikov v skupini s placebom.

Zaradi pomembnih kliničnih prednosti oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem, ki so jih opazili pri tej vnaprej načrtovani vmesni analizi, so prekinili vključevanje novih bolnikov v študijo.

Varnost oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem v tej študiji se je ujemala z že ugotovljenim varnostnim profilom.

Zdravljenje hipofiznih adenomov, ki izločajo TSH

Oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem, apliciran 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 oktreotidom v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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

Absorpcija

Po eni sami intramuskularni injekciji oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem.

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 oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem, 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 oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem enkrat na mesec se je oktreotid kopičil le toliko, kot bi pričakovali zaradi prekrivanja profilov sproščanja.

Porazdelitev in biotransformacija

Farmakokinetični profil oktreotida po injekciji oktreotida v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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 oktreotid v obliki injekcije s podaljšanim sproščanjem 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. Opazili 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 oktretid 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 (D,L-laktid-ko-glikolid)

manitol (E421)

Vehikel (napolnjena injekcijska brizga):

natrijev karmelozat

manitol (E421)

poloksamer

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo ne shranjujte po rekonstituciji (takoj ga je treba uporabiti).

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 Oktretid Teva 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

Oktretid Teva 10 mg: Posamezno pakiranje vsebuje eno stekleno vialo z gumijastim zamaškom (klorobutilna guma), zaprto s temno modro aluminjasto flip-off zaporko, ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje in eno brezbarvno napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo z zaporko in batnim zamaškom (bromobutilna guma) in vsebuje 2 ml vehikla. Viala in brizga sta skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varnostno injekcijsko iglo pakirani na plastičnem podstavku.

Na voljo sta pakiranja po eno in tri enote.

Oktretid Teva 20 mg: Posamezno pakiranje vsebuje eno stekleno vialo z gumijastim zamaškom (klorobutilna guma), zaprto z oranžno aluminjasto flip-off zaporko, ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje in eno brezbarvno napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo z zaporko in batnim zamaškom

(bromobutilna guma) in vsebuje 2 ml vehikla. Viala in brizga sta skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varnostno injekcijsko iglo pakirani na plastičnem podstavku.

Na voljo sta pakiranja po eno in tri enote.

Oktreotid Teva 30 mg: Posamezno pakiranje vsebuje eno stekleno vialo z gumijastim zamaškom (klorobutilna guma), zaprto s temno rdečo aluminjasto flip-off zaporko, ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje in eno brezbarvno napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo z zaporko in batnim zamaškom (bromobutilna guma) in vsebuje 2 ml vehikla. Viala in brizga sta skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varnostno injekcijsko iglo pakirani na plastičnem podstavku.

Na voljo sta pakiranja po eno in tri enote.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

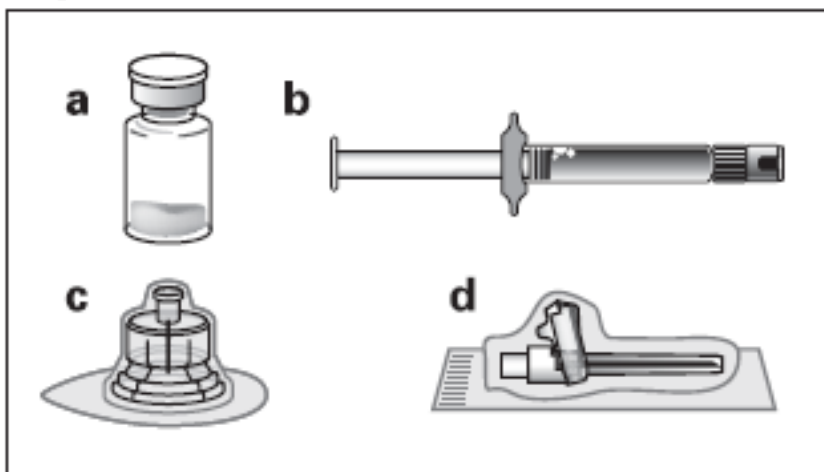
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za pripravo in intramuskularno injiciranje zdravila Oktreotid Teva

SAMO ZA GLOBOKO INTRAMUSKULARNO INJICIRANJE

Komplet za injiciranje vsebuje:



- ena viala, ki vsebuje prašek zdravila Oktreotid Teva
- ena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje raztopino z vehiklom za rekonstitucijo
- en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- ena varnostna injekcijska igla

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

Pri rekonstituciji zdravila Oktreotid Teva 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 Oktreotid Teva je treba vedno pripraviti **tik pred** uporabo.

Zdravilo Oktreotid Teva sme injicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

1. korak

- Komplet za injiciranje Oktreotid Teva 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.

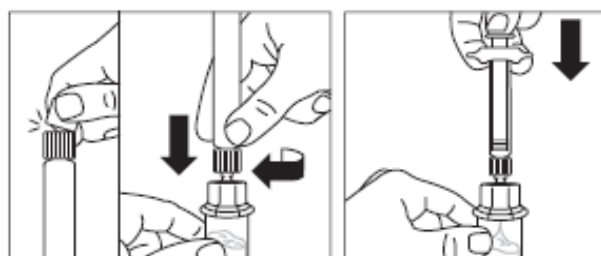
2. korak

- Z vialo snemite plastično zaporko in z alkoholno krpico očistite gumijast zamašek na viali.
- Z ovojnine adapterja za vialo odstranite zaščitno folijo, z držanjem med belo luer zaporko in krilom. Na nobenem mestu se **NE** dotikajte konice za dostop adapterja za vialo.
- Vialo postavite na ravno površino. Adapter za vialo, ki ste ga prijeli skupaj z ovojnino, položite na vrh viale in ga pritisnite navzdol, dokler se ne zaskoči, kar potrdi razločen "klik".
- Konico adapterja viale očistite z alkoholnimi robčki.



3. korak

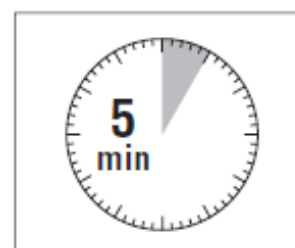
- Z injekcijske brizge, napolnjene z vehiklom odstranite gladko, belo zaporko in brizgo privijte na adapter za vialo.
- Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da boste ves vehikel iztisnili v vialo.



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.

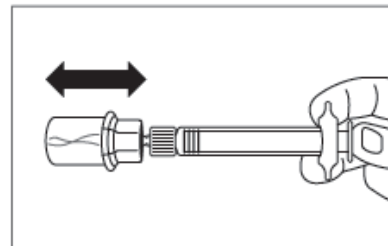
- **Na tej stopnji pripravite bolnika na injiciranje.**



5. korak

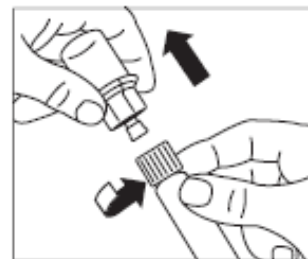
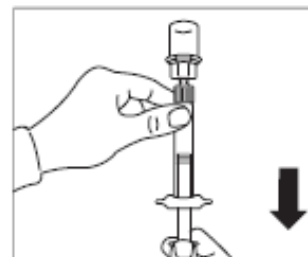
- Ko je prašek povsem prepojen, poskrbite, da bo bat v brizgi potisnjen do konca.

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.**



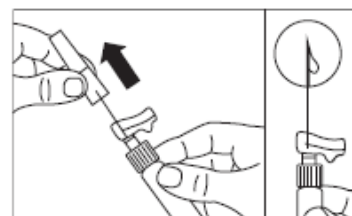
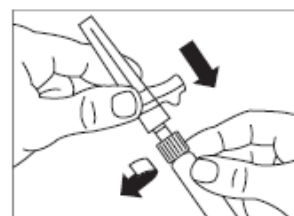
6. korak

- Brizgo in vialo obrnite na glavo in počasi vlecite bat nazaj, tako da vso vsebino iz viala potegnete v brizgo.
- Brizgo odvijte z adapterja za vialo.



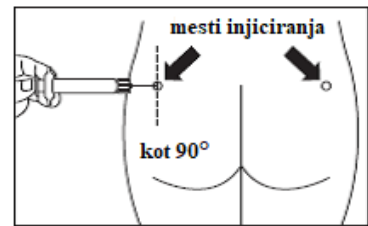
7. korak

- Mesto injiciranja obrišite z alkoholno krpico.
- Na brizgo privijte varnostno injekcijsko iglo.
- Če pripravljene suspenzije ne injicirate takoj, brizgo rahlo **stresajte**, da ostane suspenzija mlečna in enakomerna.
- Potegnite zaščitni pokrovček z igle in sicer naravnost.
- Rahlo potrkaite po brizgi da izločite vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge.
- Za injiciranje zdravila bolniku **takoj** nadaljujte z 8. korakom.
Če zdravila ne injicirate takoj lahko pride do usedanja.



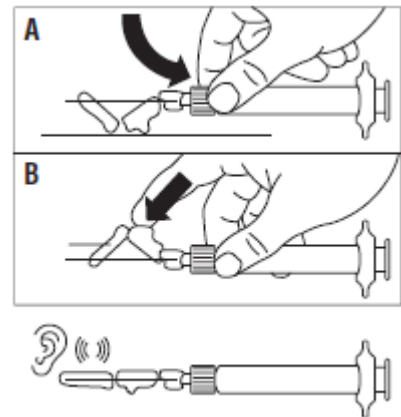
8. korak

- Zdravilo Oktreotid Teva 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 in enakomerno** 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".
- Opomba: zabeležite si mesto injiciranja v bolnikov karton in ga **mesečno menjajte**.
- Brizga takoj zavržite (v zbiralnik za ostre predmete).



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/19/02629/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 8. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 1. 2024