

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octreotidă Teva 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Octreotidă Teva 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Octreotidă Teva 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 10 mg.
Fiecare flacon conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 20 mg.
Fiecare flacon conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.
Pulbere: Pulbere de culoare albă până la aproape albă, fără particule străine.
Solvent: Soluție limpede, transparentă, practic lipsită de particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu acromegalie la care intervențiile chirurgicale nu sunt adecvate sau eficiente sau în perioada intermediară până când radioterapia devine pe deplin eficientă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul pacienților cu simptome asociate cu tumorile endocrine gastro-entero-pancreatice funcționale, de exemplu tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid (vezi pct. 5.1).

Tratamentul pacienților cu tumori neuroendocrine avansate de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare tumorală primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie.

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH:

- atunci când secreția nu a revenit la normal după intervenția chirurgicală și/sau radioterapie;
- la pacienții la care nu se poate interveni chirurgical;
- la pacienții cărora li s-a efectuat radioterapie până când aceasta devine eficientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acromegalie

Este recomandată începerea tratamentului cu 20 mg Octreotidă Teva, administrate la intervale de 4 săptămâni, timp de 3 luni. Pacienții cărora li se administrează cu octreotidă subcutanat pot începe tratamentul cu Octreotidă Teva în prima zi după ultima doză de octreotidă administrată subcutanat. Ajustările ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe concentrația plasmatică a hormonului de creștere (GH) și a factorului de creștere similar insulinei 1/somatomedinei C (IGF-1) și pe simptomele clinice.

Pentru pacienții la care în această perioadă de 3 luni simptomele clinice și parametrii biochimici (GH, IGF-1) nu sunt controlate pe deplin (concentrațiile GH rămân mai mari de 2,5 micrograme/l), doza poate fi crescută la 30 mg, administrată la intervale de 4 săptămâni. Dacă, după 3 luni, GH, IGF-1 și/sau simptomele nu sunt controlate adecvat prin administrarea unei doze de 30 mg, doza poate fi crescută la 40 mg, administrată la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienții la care concentrațiile GH se mențin sub 1 microgram/l, ale căror concentrații plasmatiche de IGF-1 s-au normalizat și la care majoritatea semnelor/simptomelor reversibile ale acromegaliei au dispărut după 3 luni de tratament cu 20 mg, se pot administra 10 mg de Octreotidă Teva la intervale de 4 săptămâni. Cu toate acestea, în special pentru această grupă de pacienți, se recomandă o monitorizare atentă a controlului adecvat al concentrațiilor plasmatiche de GH și IGF-1 și al semnelor/simptomelor clinice, la această doză mică de Octreotidă Teva.

Pentru pacienții cu o doză stabilă de Octreotidă Teva, concentrațiile plasmatiche de GH și IGF-1 trebuie determinate la intervale de 6 luni.

Tumori endocrine gastro-entero-pancreatice

Tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice funcționale

Se recomandă începerea tratamentului cu 20 mg Octreotidă Teva, administrate la intervale de 4 săptămâni. Pacienții cărora li se administrează tratament subcutanat cu octreotidă trebuie să continue cu doza anterioară eficientă timp de 2 săptămâni după administrarea primei injecții cu Octreotidă Teva.

La pacienții ale căror simptome și markeri biologici sunt bine controlați după 3 luni de tratament, doza poate fi redusă la 10 mg Octreotidă Teva administrate la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienții ale căror simptome sunt numai parțial controlate după 3 luni de tratament, doza poate fi crescută la 30 mg Octreotidă Teva administrate la intervale de 4 săptămâni.

În zilele în care simptomele asociate tumorilor gastro-entero-pancreatice se intensifică, în timpul tratamentului cu Octreotidă Teva, se recomandă să se administreze suplimentar octreotidă subcutanat în doza utilizată anterior tratamentului cu Octreotidă Teva. Acest lucru apare mai ales în primele 2 luni de tratament, până la atingerea concentrațiilor terapeutice de octreotidă.

Tratamentul pacienților cu tumori neuroendocrine avansate de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare tumorală primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansă intestinală mijlocie

Doza recomandată de Octreotidă Teva este de 30 mg administrate la intervale de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu Octreotidă Teva pentru controlul tumorilor trebuie continuat în absența progresiei acestora.

Tratamentul adenoamelor secretoare de TSH

Tratamentul cu Octreotidă Teva trebuie inițiat cu o doză de 20 mg și administrat la intervale de

4 săptămâni, timp de 3 luni, înainte de a se avea în vedere ajustarea dozei. Ulterior, doza este ajustată în funcție de răspunsul TSH și al hormonilor tiroidieni.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Insuficiența renală nu afectează expunerea totală (ASC) la octreotidă administrată subcutanat. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de Octreotidă Teva.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Într-un studiu realizat cu octreotidă administrată subcutanat și intravenos s-a demonstrat faptul că la pacienții cu ciroză hepatică capacitatea de eliminare poate fi redusă, dar nu și în cazul pacienților cu boală steatozică hepatică. În anumite cazuri, pacienții cu insuficiență hepatică pot necesita ajustarea dozei.

Utilizarea la vârstnici

Într-un studiu realizat cu octreotidă administrată subcutanat nu a fost necesară ajustarea dozei la subiecții cu vârste ≥ 65 ani. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți tratați cu Octreotidă Teva.

Utilizarea la copii și adolescenți

Experiența cu Octreotidă Teva la copii și adolescenți este limitată.

Mod de administrare

Octreotidă Teva poate fi administrată numai prin injecție intramusculară profundă. Locurile unde se administrează injecțiile intramusculare repetate trebuie alternate între mușchiul gluteal stâng și mușchiul gluteal drept (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Deoarece tumorile hipofizare care secretă hormon de creștere pot crește uneori, provocând complicații grave (de exemplu deficiențe ale câmpului vizual), este esențială supravegherea atentă a tuturor pacienților. Dacă există dovezi ale creșterii tumorii, pot fi recomandabile proceduri alternative de tratament.

Beneficiile terapeutice ale unei reduceri a concentrațiilor plasmaticice ale hormonului de creștere (GH) și ale normalizării concentrației plasmaticice a factorului 1 de creștere similar insulinei (IGF-1) la paciențele cu acromegalie pot consta în reparația fertilității. Paciențele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode adecvate de contracepție, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu octreotidă (vezi pct. 4.6).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează tratament prelungit cu octreotidă.

Funcția hepatică trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu octreotidă.

Evenimente cardiovasculare asociate

S-au raportat frecvent cazuri de bradicardie. Pot fi necesare ajustări ale dozelor unor medicamente, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu sau medicamentele care controlează echilibrul hidro-electrolitic (vezi pct. 4.5).

Veziica biliară și evenimente asociate

Colectitiiza este un eveniment foarte frecvent în timpul tratamentului cu octreotidă și poate fi asociată cu colecistita și dilatarea ductului biliar (vezi pct. 4.8). În plus, au fost raportate cazuri de colangită ca o complicație a colectitiizei la pacienții care au luat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită în perioada post-comercializare. Se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înainte de tratament și la intervale de 6 luni în timpul tratamentului cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită.

Metabolizarea glucozei

Din cauza acțiunii sale inhibitorii asupra eliberării hormonului de creștere, glucagonului și eliberării insulinei, Octreotidă Teva poate afecta procesul de reglare a glicemiei. Toleranța postprandială la glucoză poate fi afectată. Analog raportărilor de la pacienții tratați cu octreotidă administrată subcutanat, în anumite cazuri poate să apară starea de hiperglicemie persistentă, ca rezultat al administrării de lungă durată. De asemenea, s-a raportat hipoglicemie.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 concomitent, este probabil ca Octreotidă Teva să influențeze reglarea glicemiei și poate reduce necesarul de insulină. La pacienții fără diabet zaharat și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu rezerve de insulină parțial intacte, administrarea subcutanată de octreotidă poate determina creșteri postprandiale ale glicemiei. Ca urmare, se recomandă monitorizarea toleranței la glucoză și a tratamentului antidiabetic.

La pacienții cu insulinom, octreotida, din cauza potențialului relativ mai mare decât cel al insulinei de a inhiba secreția de GH și glucagon și din cauza duratei mai scurte a acțiunii inhibitorii asupra insulinei, poate crește gravitatea și prelungi durata hipoglicemiei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție.

Funcția pancreatică:

La unii pacienți cărora li s-a administrat tratament pe bază de octreotidă pentru tumori neuroendocrine gastroentero-pancreatice s-a observat insuficiență pancreatică exogenă (IPE). Printre simptomele de IPE se numără steatoreea, scaunele moi, balonarea abdominală și scăderea ponderală. La pacienții simptomatici trebuie avute în vedere screeningul și tratamentul adecvat pentru IPE, conform ghidurilor clinice.

Alimentație

La unii pacienți, octreotida poate influența absorbția lipidelor din dietă.

La unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu octreotidă s-au observat concentrații scăzute ale vitaminei B12 și rezultate anormale la testele Schilling. Se recomandă monitorizarea concentrației vitaminei B12 în timpul tratamentului cu Octreotidă Teva la pacienții cu antecedente de privare de vitamina B12.

Conținutul de sodiu

Octreotidă Teva conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu sau medicamentele care controlează echilibrul hidro-electrolitic atunci când Octreotidă Teva este administrată concomitent (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozelor de insulină și ale medicamentelor antidiabetice atunci când Octreotidă Teva este administrată concomitent (vezi pct. 4.4).

S-a observat că octreotida reduce absorbția intestinală a ciclosporinei și o întârzie pe cea a cimetidinei.

Administrarea concomitentă de octreotidă și bromocriptină crește biodisponibilitatea bromocriptinei.

Date limitate publicate indică faptul că analogii de somatostatina pot scădea clearance-ul de metabolizare al compușilor cunoscuți ca fiind metabolizați prin intermediul enzimelor citocromului P450, ceea ce poate fi cauzat de supresia hormonului de creștere. Deoarece nu poate fi exclus faptul că octreotida poate avea acest efect, alte medicamente metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un indice terapeutic scăzut (de exemplu chinidina, terfenadina) trebuie utilizate cu precauție.

Utilizarea concomitentă cu analogi de somatostatina radioactivă

Somatostatina și analogii săi, cum ar fi octreotida se leagă competitiv de receptorii somatostatinei și pot interfera cu eficacitatea analogilor radioactivi ai somatostatinei. Administrarea Octreotidă Teva trebuie evitată timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de administrarea de lutețiu (^{177}Lu) oxodotreotidă, un radiofarmaceutic care se leagă de receptorii somatostatinei. Dacă este necesar, pacienții pot fi tratați cu analogi ai somatostatinei cu acțiune scurtă până la 24 ore înainte de administrarea de lutețiu (^{177}Lu) oxodotreotidă.

După administrarea de lutețiu (^{177}Lu) oxodotreotidă, tratamentul cu Octreotidă Teva poate fi reluat în 4 până la 24 ore și trebuie întrerupt din nou cu 4 săptămâni înainte de următoarea administrare de lutețiu (^{177}Lu) oxodotreotidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea octreotidei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini), iar la aproximativ o treime din cazuri nu se cunosc rezultatele sarcinilor. Majoritatea raportărilor au fost primite după utilizarea de după punerea pe piață a octreotidei și peste 50% dintre sarcinile expuse au fost raportate la paciente cu acromegalie. Majoritatea femeilor au fost expuse la octreotidă în primul trimestru de sarcină, cu doze variind între 100-1200 micrograme/zi de octreotidă subcutanat sau 10-40 mg/lună de octreotidă injectabilă cu acțiune lungă. Au fost raportate anomalii congenitale la aproximativ 4% dintre sarcinile cu rezultat cunoscut. În aceste cazuri, nu se suspectează nicio relație cauzală cu octreotida.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Octreotidă Teva în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă octreotida se elimină în laptele matern uman. Studiile la animale au evidențiat eliminarea octreotidei în laptele matern. Pacientele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Octreotidă Teva.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă octreotida are efecte asupra fertilității umane. S-a identificat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi ai femelelor tratate în timpul sarcinii și alăptării. Cu toate acestea, octreotida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi și femele la doze de până la 1 mg/kg corp pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Octreotidă Teva nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă amețeli, astenie/fatigabilitate sau cefalee în timpul tratamentului cu Octreotidă Teva.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu octreotidă includ tulburări gastrointestinale, tulburări ale sistemului nervos, tulburări hepatobiliare și tulburări metabolice și de nutriție.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice în care s-a administrat octreotidă au fost diaree, dureri abdominale, greață, flatulență, cefalee, colelitiază, hiperglicemie și constipație. Alte reacții adverse raportate frecvent au fost amețeli, durere localizată, sludge biliar, disfuncție tiroidiană (de exemplu concentrație scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană [TSH], concentrație scăzută a hormonului T4 total și concentrație scăzută a fracției libere a hormonului T4), scaune moi, toleranță redusă la glucoză, vărsături, astenie și hipoglicemie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1, au fost acumulate din studiile clinice cu octreotidă:

Reacțiile adverse la medicament (Tabelul 1) sunt ordonate în funcție de frecvență, întâi cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament raportate în studiile clinice

Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, durere abdominală, greață, constipație, flatulență.
Frecvente:	Dispepsie, vărsături, balonare abdominală, steatoree, scaune moi, modificări de culoare a scaunelor.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee.
Frecvente:	Amețeli.
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidie, tulburare tiroidiană (de exemplu TSH scăzut, T4 total scăzut și fracția liberă a hormonului T4 scăzută).
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Colelitiază.
Frecvente:	Colecistită, sludge biliar, hiperbilirubinemie.
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Hiperglicemie.
Frecvente:	Hipoglicemie, toleranță redusă la glucoză, anorexie.
Mai puțin frecvente:	Deshidratare.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Reacții la nivelul locului de injectare.
Frecvente:	Astenie.
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, alopecie.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee.
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Bradycardie.
Mai puțin frecvente:	Tahicardie.

Date de după punerea pe piață

Sunt raportate voluntar și spontan reacțiile adverse prezentate în Tabelul 2. Nu este întotdeauna posibil să se stabilească cu certitudine frecvența acestora sau relația cauzală cu expunerea la medicament.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament derivate din raportări spontane

Tulburări hematologice și limfatice
Trombocitopenie.
Tulburări ale sistemului imunitar
Anafilaxie, alergii/reacții de hipersensibilitate.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Urticarie.
Tulburări hepatobiliare
Pancreatită acută, hepatită acută fără colestază, hepatită colestatică, colestază, icter, icter colestatic.
Tulburări cardiace
Aritmii.
Investigații diagnostice
Concentrații plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline, concentrații plasmatice crescute ale gamma glutamil transferazei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Vezica biliară și reacții asociate

S-a arătat că analogii de somatostatina inhibă contractilitatea vezicii biliare și reduc secreția de bilă, ceea ce poate duce la anomalii la nivelul vezicii biliare sau nămol. Incidența formării calculilor biliari s-a raportat la 15-30% dintre persoanele cărora li s-a administrat octreotidă subcutanat pe termen lung. Incidența la nivelul populației generale (în vârstă de 40 până la 60 de ani) este de aproximativ 5 până la 20%. Expunerea pe termen lung la octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită la pacienții cu acromegalie sau tumori gastro-entero-pancreatice sugerează că tratamentul cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită nu crește incidența formării calculilor biliari comparativ cu tratamentul subcutanat. Dacă apar calculi biliari, aceștia sunt de regulă asimptomatici; calculii simptomatici trebuie tratați fie prin terapie de dizolvare cu acizi biliari, fie prin intervenție chirurgicală.

Tulburări gastro-intestinale

În cazuri rare, reacțiile adverse gastro-intestinale pot simula obstrucția intestinală acută, cu distensie abdominală progresivă, dureri epigastrice severe, sensibilitate și apărare abdominală. Se cunoaște faptul că frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale scade în timp odată cu continuarea tratamentului.

Hipersensibilitate și reacții anafilactice

Au fost raportate reacții alergice și de hipersensibilitate în timpul perioadei de după punerea pe piață. Când acestea apar, ele afectează în cea mai mare parte pielea, rareori cavitatea bucală și căile respiratorii. S-au raportat cazuri izolate de șoc anafilactic.

Reacții la locul injectării

Reacțiile la locul injectării, incluzând durere, hiperemie, hemoragie, prurit, edem sau indurație, au fost frecvent raportate la pacienții cărora li s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită; cu toate acestea, în majoritatea cazurilor evenimentele nu au necesitat nicio intervenție clinică.

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu toate că excreția fecală măsurată de grăsimi poate crește, până în prezent nu există dovada că tratamentul de lungă durată cu octreotidă a dus la deficiențe nutriționale prin malabsorbție.

Enzime pancreatice

În cazuri foarte rare s-a raportat pancreatită acută în primele ore sau zile ale tratamentului subcutanat cu octreotidă și aceasta s-a remis prin întreruperea administrării medicamentului. În plus, s-a raportat

pancreatita indusă de colelitiază la pacienții care utilizează tratament subcutanat de lungă durată cu octreotidă.

Tulburări cardiace

Bradicardia este o reacție adversă obișnuită la analogii de somatostatină. S-au observat, atât la pacienții cu acromegalie, cât și la cei cu sindrom carcinoid, modificări ale ECG, cum sunt prelungirea intervalului QT, deplasări ale axelor, repolarizare precoce, diferență de potențial scăzută, tranziție R/S, progresie precoce a undelor R și modificări nespecifice ale undelor ST-T. Nu a fost stabilită relația dintre aceste evenimente și acetatul de octreotidă, deoarece mulți dintre acești pacienți au afecțiuni cardiace subiacente (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie

Trombocitopenia a fost raportată în timpul experienței după punerea pe piață, în special în timpul tratamentului cu octreotidă injectabilă (i.v.) la pacienții cu ciroză hepatică și în timpul tratamentului cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită. Aceasta este reversibilă după întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

A fost raportat un număr limitat de supradozaje accidentale cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită. Dozele au variat între 100 mg și 163 mg/lună de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită. Singurul eveniment advers raportat au fost bufeurile.

Au fost raportați pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită până la 60 mg/lună și până la 90 mg/2 săptămâni. Aceste doze au fost, în general, bine tolerate; cu toate acestea, au fost raportate următoarele evenimente adverse: urinare frecventă, fatigabilitate, depresie, anxietate și incapacitate de concentrare.

Tratamentul supradozajului este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Somatostatină și substanțe analoge, codul ATC: H01CB02

Mecanism de acțiune

Octreotida este un derivat octapeptidic sintetic al somatostatinei naturale, cu efecte farmacologice similare, dar cu durată de acțiune considerabil mai lungă. Inhibă secreția patologic crescută a hormonului de creștere (GH) și a peptidelor și serotoninei produse de către sistemul endocrin GEP.

La animale, octreotida este un inhibitor al eliberării hormonului de creștere (GH), glucagonului și insulinei mai puternic decât somatostatina, cu o mai mare selectivitate pentru suprimarea hormonului de creștere și a glucagonului.

La subiecții sănătoși, s-a dovedit că octreotida, la fel ca somatostatina, inhibă:

- eliberarea hormonului de creștere (GH) stimulată de arginină, hipoglicemia indusă de efort fizic

- și de insulină,
- eliberarea postprandială de insulină, glucagon, gastrină, alte peptide ale sistemului endocrin GEP și eliberarea de insulină și glucagon stimulată de arginină,
 - eliberarea de hormon de stimulare tiroidiană (TSH) stimulată de hormonul care eliberează tireotropina (TRH).

Spre deosebire de somatostatina, octreotida inhibă secreția GH preferențial față de insulină și administrarea de octreotidă nu este urmată de un efect de rebound de hipersecreție hormonală (adică a GH la pacienții cu acromegalie).

La pacienții cu acromegalie, Octreotidă Teva, o formulă galenică a octreotidei adecvată administrării repetate la intervale de 4 săptămâni, eliberează concentrații plasmatice constante și terapeutice de octreotidă, care scad semnificativ concentrațiile plasmatice de GH și le normalizează pe cele de IGF-1 la majoritatea pacienților. La majoritatea pacienților, octreotida injectabilă cu eliberare prelungită reduce marcat simptomele clinice ale afecțiunii, cum sunt cefaleea, transpirația, paresteziile, fatigabilitatea, osteoartralgia și sindromul de tunel carpian. La pacienții cu acromegalie netratați anterior, cu adenom hipofizar secretor de GH, s-a raportat că tratamentul cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită determină scăderea masei tumorale cu > 20% la o proporție semnificativă de pacienți (50%).

La pacienți individuali cu adenom hipofizar secretor de GH s-a raportat că octreotida injectabilă cu eliberare prelungită duce la micșorarea tumorii (anterior intervenției chirurgicale). Cu toate acestea, intervenția chirurgicală nu trebuie întârziată.

La pacienții cu tumori funcționale ale sistemului endocrin gastro-entero-pancreatic, tratamentul cu Octreotidă Teva asigură un control continuu al simptomelor asociate afecțiunii subiacente. Efectele octreotidei în diferite tipuri de tumori gastro-entero-pancreatice sunt următoarele:

Tumori carcinoide

Administrarea de octreotidă poate avea ca rezultat ameliorarea simptomelor, în special a eritemului facial și a diareei. În multe cazuri, apare și o scădere a serotoninei plasmatice și reducerea excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic.

VIPoame

Caracteristica biochimică a acestor tumori este supraproducția de peptid intestinal vasoactiv (VIP). În majoritatea cazurilor, administrarea de octreotidă are ca rezultat ameliorarea diareei secretorii severe caracteristice acestor cazuri, cu o ameliorare evidentă a calității vieții. Apare, de asemenea, o ameliorare a anomaliilor electrolitice asociate, de exemplu hipopotasemie, permițând întreruperea suplimentării hidroelectrolitice enterale și parenterale. La unii pacienți, tomografia computerizată sugerează o încetinire sau oprire a progresiei tumorii sau chiar reducerea volumului tumorii, în special a metastazelor hepatice. Ameliorarea clinică este, de obicei, însoțită de o reducere a concentrațiilor plasmatice de VIP, care pot scădea până la încadrare în limitele normale.

Glucagonoame

Administrarea de octreotidă are ca rezultat în majoritatea cazurilor ameliorarea substanțială a eritemului necrolitic migrator caracteristic afecțiunii. Efectul octreotidei asupra diabetului zaharat ușor, asociat frecvent, nu este semnificativ și, în general, nu are ca rezultat reducerea nevoii de insulină sau hipoglicemiantelor orale. Octreotida produce la pacienții afectați ameliorarea diareei și, în consecință, creșterea în greutate. Deși administrarea de octreotidă duce adesea la o reducere imediată a concentrațiilor plasmatice de glucagon, în general, această reducere nu se menține pe o perioadă lungă de administrare, în pofida unei continue ameliorări simptomatice.

Gastrinoame/sindrom Zollinger-Ellison

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante ale receptorilor H₂ ține sub control hipersecreția de acid gastric, în general. Cu toate acestea, este posibil ca diareea, care este de asemenea un simptom predominant, să nu fie ameliorată în mod adecvat de administrarea de inhibitori ai pompei de protoni sau de medicamente care blochează receptorii H₂. Octreotidă Teva poate contribui la

scăderea în continuare a hipersecreției de acid gastric și la ameliorarea simptomelor, inclusiv a diareei, deoarece, la unii pacienți, asigură supresia concentrațiilor plasmatiche crescute ale gastrinei.

Insulinoame

Administrarea de octreotidă produce o scădere a insulinei imunoreactive în circulație. La pacienții cu tumori operabile, octreotida poate determina restabilirea și menținerea preoperatorie a glicemiei normale. La pacienții cu tumori neoperabile benigne sau maligne, controlul glicemiei poate fi ameliorat, chiar fără o reducere susținută și concomitentă a concentrațiilor de insulină în circulație.

Tumori neuroendocrine avansate de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare tumorală primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie

Un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (PROMID) a demonstrat că octreotida injectabilă cu eliberare prelungită inhibă creșterea tumorilor la pacienții cu tumori neuroendocrine avansate de ansă intestinală mijlocie. 85 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită 30 mg la fiecare 4 săptămâni (n = 42) sau placebo (n = 43) timp de 18 luni sau până la progresia tumorii sau deces.

Principalele criterii de includere au fost: pacientului nu i se mai administrase tratamentul în prealabil; confirmat histologic; inoperabil local sau bine diferențiat metastatic; tumori neuroendocrine/carcinoame active sau inactive din punct de vedere funcțional; cu tumora primară localizată la nivelul ansei intestinale mijlocii sau cu localizare necunoscută, considerată a-și avea originea la nivelul ansei intestinale mijlocii, dacă a fost exclusă localizarea primară la nivelul pancreasului, toracelui sau cu altă localizare.

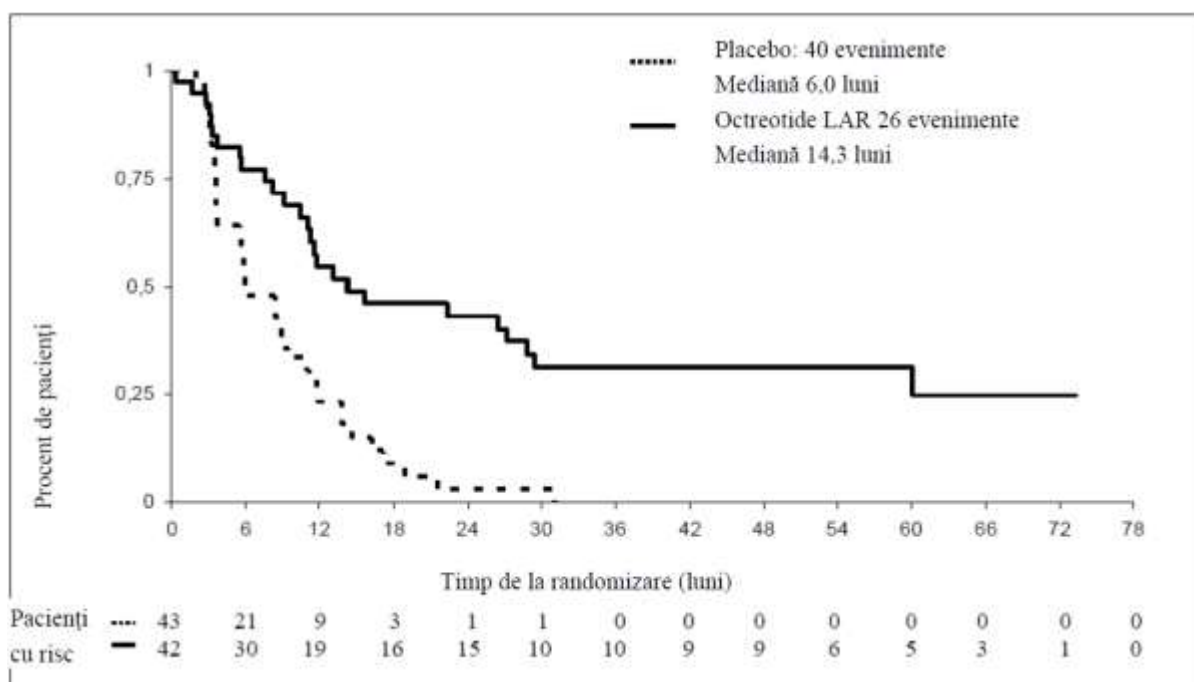
Criteriul de evaluare primar a fost timpul până la progresia tumorii sau decesul cauzat de tumoră (TTP).

În analiza pacienților cu intenție de tratare (ITT) (toți pacienții randomizați) au fost observate 26, respectiv 41 de cazuri de progresie a bolii sau decese cauzate de tumoră în grupul căruia i s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, respectiv în grupul căruia i s-a administrat placebo (RR = 0,32; Î 95%, 0,19-0,55; valoarea p = 0,000015).

În cazul populației analizei ITT conservatoare (cITT) în care 3 pacienți au fost cenzurați la randomizare, au fost observate 26, respectiv 40 de cazuri de progresie a bolii sau deces cauzat de tumoră în grupurile căroră li s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, respectiv placebo (RR = 0,34; Î 95%, 0,20-0,59; valoarea p = 0,000072; Fig. 1). Mediana până la progresia tumorii a fost de 14,3 luni (Î 95%, 11,0-28,8 luni) în grupul căruia i s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, respectiv 6,0 luni (Î 95%, 3,7-9,4 luni) în grupul căruia i s-a administrat placebo.

În cadrul populației de analiză conform protocolului (PP) în care au fost cenzurați pacienți suplimentari la tratamentul de final al studiului, s-a observat progresia tumorii sau decesul cauzat de tumoră la 19, respectiv 38 de pacienți căroră li s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, respectiv placebo (RR = 0,24; Î 95%, 0,13-0,45; valoarea p = 0,0000036).

Figura 1 Estimări Kaplan-Meier ale TTP de comparare a octreotidei injectabile cu eliberare prelungită cu placebo (populație ITT conservatoare)



Test Logrank stratificat după activitatea funcțională: $p = 0,000072$, $RR = 0,34$ [Î 95%: 0,20-0,59]

Tabelul 3 Rezultate TTP după criteriul grupurilor de pacienți supuși analizei

	Evenimente TTP		Mediană TTP luni [Î 95%]		RR [Î 95%] valoarea p*
	Octreotida injectabilă cu eliberare prelungită	Placebo	Octreotida injectabilă cu eliberare prelungită	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [Î 95%, 0,19-0,55] P = 0,000015
cITT	26	40	14,3 [Î 95%, 11,0-28,8]	6,0 [Î 95%, 3,7-9,4]	0,34 [Î 95%, 0,20-0,59] P = 0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [Î 95%, 0,13-0,45] P = 0,0000036

NR = neraportat; RR = raport de risc; TTP = timp până la progresia tumorii; ITT = intenție de tratare; cITT = ITT conservator; PP = per protocol
*test Logrank stratificat după activitatea funcțională

Efectul tratamentului a fost similar la pacienții cu tumori active ($RR = 0,23$; Î 95%, 0,09-0,57) și inactive ($RR = 0,25$; Î 95%, 0,10-0,59) din punct de vedere funcțional.

După 6 luni de tratament, s-a observat stabilitatea bolii la 67% dintre pacienții din grupul tratat cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită și la 37% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo.

Pe baza beneficiului clinic semnificativ al octreotidei injectabile cu eliberare prelungită observat în cadrul acestei analize intermediare preplanificate, recrutarea a fost oprită.

Siguranța octreotidei injectabile cu eliberare prelungită din cadrul acestui studiu a fost conformă cu

profilul său de siguranță stabilit.

Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

S-a demonstrat că octreotida injectabilă cu eliberare prelungită, administrată sub forma unei injecții intramusculare la intervale de 4 săptămâni, suprimă concentrațiile plasmatice crescute de hormoni tiroidieni, normalizează concentrațiile plasmatice de TSH și ameliorează semnele și simptomele clinice de hipertiroidie la pacienții cu adenom secretor de TSH. Efectul tratamentului cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită a atins o semnificație statistică comparativ cu valoarea inițială după 28 zile, iar beneficiile tratamentului s-au menținut timp de până la 6 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injecții intramusculare unice cu octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, concentrația plasmatică a octreotidei atinge un maxim inițial tranzitoriu, la o oră după administrare, urmat în 24 ore de o scădere progresivă până la o concentrație de octreotidă nedetectabilă. La majoritatea pacienților, după acest maxim inițial în ziua 1, octreotida rămâne la concentrații subterapeutice în următoarele 7 zile. Ulterior, concentrația octreotidei crește din nou, atingând un platou aproximativ în ziua 14 și rămâne relativ constantă în următoarele 3-4 săptămâni. Concentrația maximă din prima zi este mai mică decât concentrațiile din timpul fazei de platou, în prima zi eliberarea medicamentului fiind mai mică de 0,5% din cantitatea totală de medicament. Aproximativ după ziua 42, concentrația octreotidei scade lent, concomitent cu faza terminală de degradare a matricei de polimer a formei de administrare.

La pacienții cu acromegalie, după administrarea de doze unice de 10 mg, 20 mg și 30 mg de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită concentrațiile de platou ale octreotidei ajung la 358 ng/l, 926 ng/l, respectiv 1710 ng/l. Concentrațiile plasmatice ale octreotidei la starea de echilibru, atinse după 3 injecții la intervale de 4 săptămâni, sunt mai mari de aproximativ 1,6 până la 1,8 ori, iar după injecții repetate cu 20 mg și 30 mg de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită sunt de 1557 ng/l, respectiv de 2384 ng/l.

La pacienții cu tumori carcinoide, media (și mediana) concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale octreotidei după injecții repetate de 10 mg, 20 mg și 30 mg de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită, administrate la intervale de 4 săptămâni, au crescut, de asemenea, liniar cu doza și au fost de 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l, respectiv de 3928 (3010) ng/l.

Nu a apărut acumularea de octreotidă peste concentrațiile așteptate, din suprapunerea profilurilor de eliberare, pe o perioadă de până la 28 de administrări lunare de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită.

Distribuție și metabolizare

Profilul farmacocinetic al octreotidei după injectarea de octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită reflectă profilul de eliberare din matricea polimerică și biodegradarea acesteia. Odată eliberată în circulația sistemică, octreotida se distribuie conform proprietăților ei farmacocinetice cunoscute, descrise la administrarea subcutanată. Volumul de distribuție al octreotidei la starea de echilibru este de 0,27 l/kg, iar clearance-ul corporal total este de 160 ml/min. Legarea de proteinele plasmatice este de 65% și, în general, substanța nu se leagă de celulele sanguine.

Datele farmacocinetice provenite în urma recoltării limitate de sânge la copii și adolescenți cu obezitate de cauză hipotalamică, cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani, cărora li s-a administrat octreotidă injectabilă cu eliberare prelungită 40 mg o dată pe lună, au evidențiat concentrații plasmatice minime medii ale octreotidei de 1395 ng/l după prima injecție și de 2973 ng/l la starea de echilibru. S-a observat un nivel ridicat de variabilitate între subiecți.

Concentrațiile plasmatice minime ale octreotidei la starea de echilibru nu au fost corelate cu vârsta și indicele de masă corporală, dar au fost corelate moderat cu greutatea corporală (52,3-133 kg) și au diferit semnificativ între pacienții bărbați și femei, și anume au fost cu aproximativ 17% mai mari la femei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută și toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat aspecte specifice de siguranță pentru om.

Studiile privind funcția de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene, embriofetale sau alte efecte asupra funcției de reproducere cauzate de octreotidă administrată părinților în doze de până la 1 mg/kg și zi. S-a observat o anumită întârziere a dezvoltării fiziologice la puii de șobolan, întârziere care a fost tranzitorie și atribuită inhibării GH cauzate de activitatea farmacodinamică excesivă (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii specifice la puii de șobolan. În studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală s-au observat o dezvoltare și maturizare întârziate la puii F1 ai femelelor cărora li s-a administrat octreotidă în toată perioada de gestație și alăptare. S-a observat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi F1, însă fertilitatea puilor masculi F1 afectați a rămas normală. Astfel, observațiile de mai sus au fost tranzitorii și considerate o consecință a inhibării GH.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere (Flacon):
Copolimer de D,L-lactid/glicolida
Manitol (E421)

Solvent (Seringă preumplută):
Carmeloză sodică
Manitol (E421)
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Nu păstrați Octreotidă Teva după reconstituire (trebuie utilizat imediat).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.
A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
Octreotidă Teva poate fi păstrată la temperaturi sub 25°C în ziua administrării injectiei.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Octreotidă 10 mg: fiecare unitate conține un flacon din sticlă cu dop din cauciuc (cauciuc clorobutilic), sigilat cu un capac din aluminiu cu sigiliu flip-off de culoare albastru închis, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă, și o seringă preumplută din sticlă incoloră cu capac pentru vârful și opritor pentru piston (cauciuc bromobutilic), cu 2 ml solvent, ambalate în aceeași tăviță din plastic cu un adaptor

pentru flacon și un ac pentru injecție cu sistem de siguranță.

Sunt disponibile ambalaje a câte una și trei unități.

Octreotidă 20 mg: fiecare unitate conține un flacon din sticlă cu dop din cauciuc (cauciuc clorobutalic), sigilat cu un capac din aluminiu cu sigiliu flip-off de culoare portocalie, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă, și o seringă preumplută din sticlă incoloră cu capac pentru vârful și opritor pentru piston (cauciuc bromobutalic), cu 2 ml solvent, ambalate în aceeași tăviță din plastic cu un adaptor pentru flacon și un ac pentru injecție cu sistem de siguranță.

Sunt disponibile ambalaje a câte una și trei unități.

Octreotidă 30 mg: fiecare unitate conține un flacon din sticlă cu dop din cauciuc (cauciuc clorobutalic), sigilat cu un capac din aluminiu cu sigiliu flip-off de culoare roșu închis, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă, și o seringă preumplută din sticlă incoloră cu capac pentru vârful și opritor pentru piston (cauciuc bromobutalic), cu 2 ml solvent, ambalate în aceeași tăviță din plastic cu un adaptor pentru flacon și un ac pentru injecție cu sistem de siguranță.

Sunt disponibile ambalaje a câte una și trei unități.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

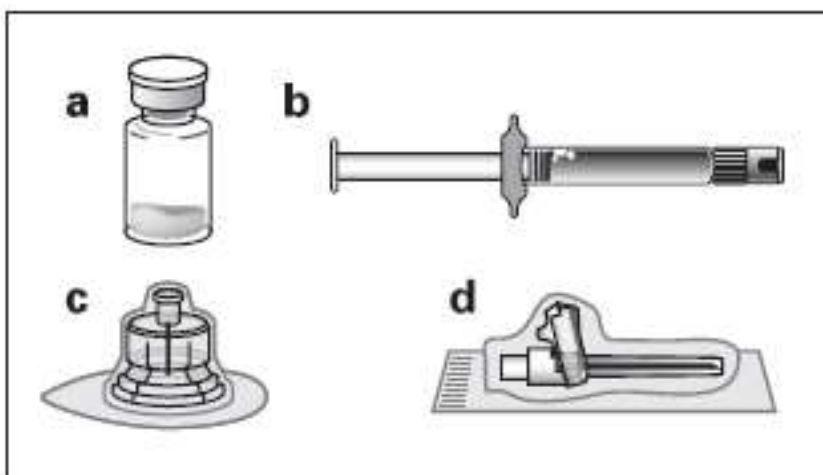
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni privind pregătirea și injectarea intramusculară a Octreotidă Teva

NUMAI PENTRU INJECTARE INTRAMUSCULARĂ PROFUNDĂ

Conținutul trusei:



- Un flacon care conține Octreotidă Teva pulbere
- O seringă preumplută care conține soluția vehicul pentru reconstituire
- Un adaptor pentru flacon pentru reconstituirea medicamentului
- Un ac pentru injecție cu sistem de siguranță.

Urmați cu atenție instrucțiunile prezentate mai jos pentru a asigura reconstituirea adecvată a Octreotidă Teva înainte de injectarea intramusculară profundă.

Există 3 pași esențiali în reconstituirea Octreotidă Teva. **Nerespectarea acestora poate duce la administrarea necorespunzătoare a medicamentului.**

- **Trusa de injectare trebuie să ajungă la temperatura camerei.** Scoateți trusa de injectare din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de minimum 30 de minute înainte de reconstituire, fără a depăși 24 ore.
- După adăugarea solventului, lăsați flaconul să stea timp de 5 minute pentru a vă asigura că **pulberea este pe deplin saturată.**
- După saturare, **agitați moderat flaconul**, în poziție orizontală, timp de minimum 30 de secunde, **până când se formează o suspensie uniformă.** Suspensia Octreotidă Teva trebuie preparată numai **imediat** înainte de administrare.

Octreotidă Teva trebuie administrată numai de către profesioniști din domeniul sănătății instruiți.

Pasul 1

- Scoateți trusa de injectare Octreotidă Teva de la frigider.

ATENȚIE: Este esențial să începeți procesul de reconstituire numai după ce trusa atinge temperatura camerei. Lăsați trusa la temperatura camerei timp de minimum 30 minute înainte de reconstituire, fără a depăși 24 de ore.



Notă: Trusa poate fi pusă înapoi la frigider dacă este necesar.

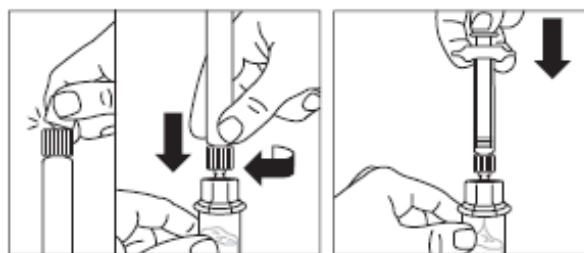
Pasul 2

- Scoateți capacul de plastic de pe flacon și curățați dopul de cauciuc al flaconului utilizând un tampon cu alcool.
- Scoateți foița blisterului și scoateți adaptorul pentru flacon din ambalaj, ținându-l între capacul luer de culoare albă și margine. **NU** atingeți vârful dispozitivului de acces în niciun loc.
- Puneți flaconul pe o suprafață plană. Poziționați adaptorul pe flacon și apăsați-l complet până când acesta se fixează, lucru confirmat de un clic sonor.
- Curățați vârful adaptorului pentru flacon cu un tampon cu alcool.



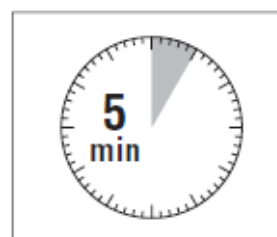
Pasul 3

- Scoateți capacul neted de culoare albă de pe seringă preumplută care conține solventul și înșurubați seringă pe adaptorul pentru flacon.
- Împingeți lent și complet pistonul pentru a transfera toată cantitatea de solvent în flacon.



Pasul 4

ATENȚIE: Este esențial să lăsați flaconul să stea timp de **5 minute** pentru a vă asigura că solventul a saturat complet pulberea. Notă: Este normal dacă pistonul se mișcă în sus deoarece poate exista o ușoară suprapresiune în flacon.

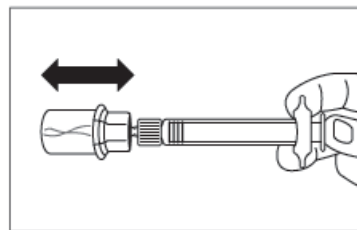


- **În această etapă, pregătiți pacientul pentru injectare.**

Pasul 5

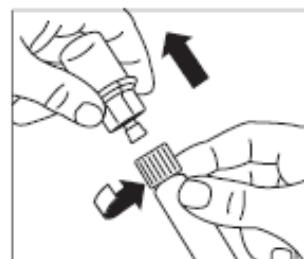
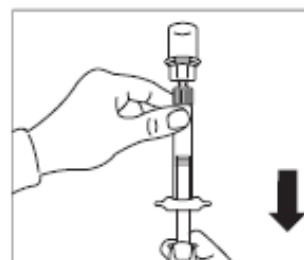
- După intervalul de saturare, asigurați-vă că pistonul este apăsat complet în interiorul seringii.

ATENȚIE: Țineți pistonul apăsat și agitați **moderat** flaconul, pe orizontală, timp de **minimum 30 de secunde**, astfel încât pulberea să fie complet suspendată (suspensie lăptoasă, uniformă). **Agitați din nou, moderat, timp de alte 30 de secunde, dacă pulberea nu este complet suspendată.**



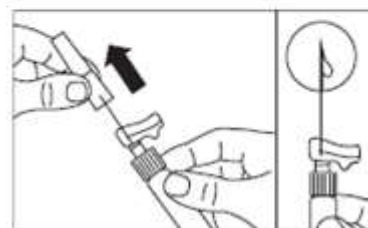
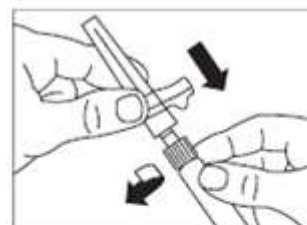
Pasul 6

- Întoarceți seringă și flaconul cu susul în jos, trăgând ușor pistonul înapoi și extrageți întregul conținut din flacon în seringă.
- Deșurubați seringă din adaptorul pentru flacon.



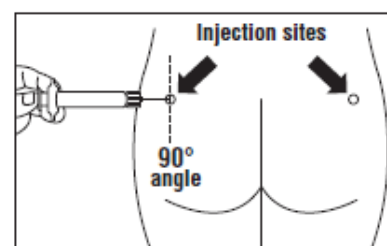
Pasul 7

- Pregătiți locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool.
- Înșurubați acul pentru injecție cu sistem de siguranță pe seringă.
- Dacă medicamentul nu se administrează imediat, **reagitați** ușor seringă pentru a menține o suspensie uniformă, lăptoasă.
- Îndepărtați capacul protector de pe ac printr-o mișcare în linie dreaptă.
- Loviți ușor seringă pentru a îndepărta orice bule vizibile de aer și eliminați-le din seringă.
- Pentru administrarea la pacient treceți **imediat** la pasul 8. Orice întârziere poate avea ca rezultat sedimentarea.



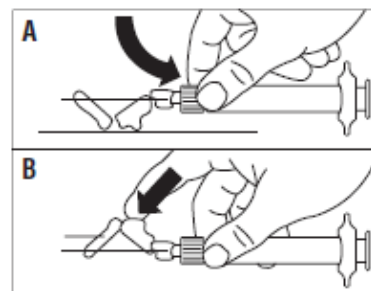
Pasul 8

- Octreotidă Teva trebuie administrată numai prin injecție intramusculară profundă, **NICIODATĂ** intravenos.
- Introduceți acul complet în gluteusul stâng sau drept, la un unghi de 90° față de piele.
- Trageți lent pistonul înapoi pentru a verifica dacă nu a fost înțepat vreun vas de sânge (repoziționați acul dacă a fost înțepat vreun vas de sânge).
- Apăsați pistonul, **exercitând o presiune constantă**, până când seringă este goală. Retrageți acul din locul de injectare și activați protecția de siguranță (conform **Pasului 9**).



Pasul 9

- Activați protecția de siguranță pe ac printr-una dintre cele două metode prezentate:
 - fie apăsând secțiunea cu balama a protecției de siguranță pe o suprafață rigidă (figura A)
 - fie împingând balamaua înainte cu degetul (figura B).
- Un clic sonor confirmă activarea corectă.
- Notă: notați locul de administrare a injecției în fișa pacientului și **alternati locul lunar**
- Aruncați seringă imediat (în recipientul special pentru eliminarea obiectelor tăietoare-înțepătoare).



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.,
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Biroul P30, Corp C1, parter
Sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15400/2024/01-02
15401/2024/01-02
15402/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Iunie 2019
Reînnoire - Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024