

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SANDOSTATIN LAR 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă  
SANDOSTATIN LAR 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă  
SANDOSTATIN LAR 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un flacon conține 10 mg octreotidă (sub formă de acetat de octreotidă).

Un flacon conține 20 mg octreotidă (sub formă de acetat de octreotidă).

Un flacon conține 30 mg octreotidă (sub formă de acetat de octreotidă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă.

Pulbere: Pulbere de culoare albă până la alb-gălbui.

Solvent: Soluție limpede, de culoare galben-pal sau maronie.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților cu acromegalie la care intervențiile chirurgicale sau radioterapia nu sunt adecvate sau eficiente, sau în perioada de timp până când radioterapia devine 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 carcinooid (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 Sandostatin LAR, administrate la intervale de 4 săptămâni, timp de 3 luni. Pacienții cărora li se administrează tratament cu Sandostatin subcutanat pot începe tratamentul cu Sandostatin LAR în prima zi după ultima doză de Sandostatin 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 și parametrii biochimici (GH, IGF-1) nu sunt controlate pe deplin (concentrațiile GH 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 plasmatică 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 Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni. Totuși, în special pentru acest grup de pacienți, se recomandă o monitorizare atentă a controlului adecvat al concentrațiilor GH și IGF-1 plasmatică și semnelor/simptomelor clinice, la această doză mică de Sandostatin LAR.

Pentru pacienții cu o doză stabilă de Sandostatin LAR, trebuie determinate concentrațiile plasmatică GH și IGF-1 la intervale de 6 luni.

### Tumori endocrine gastro-entero-pancreatice

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

Se recomandă începerea tratamentului cu 20 mg Sandostatin LAR, administrate la intervale de 4 săptămâni. Pacienții cărora li se administrează tratament cu Sandostatin s.c. trebuie să continue cu doza eficientă timp de 2 săptămâni după prima injecție a Sandostatin LAR.

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

În zilele în care simptomele asociate tumorilor gastro-entero-pancreatice se intensifică, în timpul tratamentului cu Sandostatin LAR, se recomandă să se administreze suplimentar Sandostatin subcutanat în doze utilizate anterior tratamentului cu Sandostatin LAR. 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 Sandostatin LAR este de 30 mg administrată la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu Sandostatin LAR pentru controlul tumorilor trebuie continuat în absența progresiei acestora.

#### *Tratamentul adenoamelor secretoare de TSH*

Tratamentul cu Sandostatin LAR 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 sub formă de Sandostatin. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

#### Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Într-un studiu realizat cu Sandostatin administrat subcutanat și intravenos, s-a demonstrat faptul că la pacienții cu ciroză hepatică capacitatea de eliminare este 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 Sandostatin administrat subcutanat nu a fost necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârste  $\geq 65$  ani. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți tratați cu Sandostatin LAR.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Experiența cu Sandostatin LAR la copii și adolescenți este limitată.

#### Mod de administrare

Sandostatin LAR poate fi administrat 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, se vor lua în considerare proceduri alternative de tratament.

Beneficiile terapeutice ale unei reduceri a concentrațiilor plasmatice ale hormonului de creștere (GH) și ale normalizării concentrației plasmatice a factorului 1 de creștere similar insulinei (IGF-1) la paciențele cu acromegalie pot consta în reparația fertilității. Paciențele cu potențial fertil 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 un 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-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente care controlează echilibrul lichidelor și electroliților (vezi pct. 4.5).

#### Vezi biliară și evenimente asociate

Colelitiaza este o reacție obișnuită în timpul tratamentului cu Sandostatin și poate fi asociată cu colecistita și dilatarea ductului biliar (vezi pct. 4.8). În plus, au fost raportate cazuri de colangită după

punerea pe piață, ca o complicație a colelitiazei la pacienții care utilizează Sandostatin LAR. Se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înainte de tratament și la intervale de 6 luni în timpul tratamentului cu Sandostatin LAR.

### Metabolismul glucozei

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

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 concomitent, este probabil ca Sandostatin LAR 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 de Sandostatin subcutanat poate determina creșteri post-prandiale 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 de a inhiba secreția GH și a glucagonului decât a insulinei și din cauza duratei mai scurte de acțiune asupra inhibării insulinei, poate crește gravitatea și prelungi durata hipoglicemiei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție.

### 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 Sandostatin LAR la pacienții cu antecedente de privare de vitamină B12.

### Funcția pancreatică

Insuficiența exocrină pancreatică (PEI) a fost observată la unii pacienți care au fost tratați cu octreotidă, pentru tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Simptomele PEI pot include steatoree, scaune moi, balonare abdominală și pierdere în greutate. La pacienții simptomatici trebuie luate în considerare screening-ul și tratamentul adecvat pentru PEI, în conformitate cu ghidurile clinice.

### Conținutul de sodiu

Sandostatin LAR conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, 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 medicamentelor care controlează echilibrul lichidelor și electroliților atunci când Sandostatin LAR este administrat concomitent (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozelor de insulină și ale medicamentelor antidiabetice atunci când Sandostatin LAR este administrat 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, care 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 de către CYP3A4 și care au un indice terapeutic scăzut (de exemplu, chinidina, terfenadina) trebuie utilizate cu precauție.

#### Utilizarea concomitentă cu analogii radioactivi ai somatostatinei

Somatostatina și analogii săi cum ar fi octreotida, se leagă competitiv de receptorii somatostatinei și pot interfera cu eficacitatea analogilor radioactivi ai somatostatinei. Administrarea Sandostatin LAR trebuie evitată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de administrarea de oxodotretidă de Lutetiu ( $^{177}\text{Lu}$ ), un medicament radiofarmaceutic care se leagă de receptorii somatostatinei. Dacă este necesar, pacienții pot fi tratați cu analogi de somatostatina cu acțiune scurtă, cu până la 24 de ore înainte de administrarea de oxodotretidă de Lutetiu ( $^{177}\text{Lu}$ ). După administrarea de oxodotretidă de Lutetiu ( $^{177}\text{Lu}$ ), tratamentul cu Sandostatin LAR poate fi reluat în decurs de 4 până la 24 de ore și trebuie întrerupt din nou cu 4 săptămâni înainte de următoarea administrare de oxodotretidă de Lutetiu ( $^{177}\text{Lu}$ ).

### **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 Sandostatin s.c. sau 10-40 mg/lună de Sandostatin LAR. 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 Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR.

#### Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă octreotida are efecte asupra fertilității umane. S-a identificat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi ai mamiferelor 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**

Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu octreotidă includ tulburări gastro-intestinale, 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, colestază, 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, toleranța 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**

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

<b>Tulburări cardiace</b>	
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**

<b>Tulburări ale sistemului circulator și limfatic</b>
<b>Trombocitopenie</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> Anafilaxie, alergii/reacții de hipersensibilitate.
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Urticarie
<b>Tulburări hepatobiliare</b> Pancreatită acută, hepatită acută fără colestază, hepatită colestatică, colestază, icter, icter colestatic.
<b>Tulburări cardiace</b> Aritmii.
<b>Investigații diagnostice</b> 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 ale vezicii biliare sau nămoluri. Incidența formării calculilor biliari cu tratamentul cu Sandostatin subcutanat se estimează a fi între 15 și 30%. Incidența în rândul populației generale (cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani) este de 5 până la 20%. Expunerea pe termen lung la Sandostatin LAR la pacienții cu acromegalie sau tumori gastro-entero-pancreatice sugerează că tratamentul cu Sandostatin LAR nu crește incidența formării gallstone, comparativ cu tratamentul subcutanat. Prezența calculilor biliari la pacienții tratați cu Sandostatin este în mare parte asimptomatică; calculii simptomatici trebuie tratați fie prin terapie de dizolvare cu acizi biliari, fie prin chirurgie.

##### *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 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 adverse la locul injectării, inclusiv durere, senzație de arsură, hiperemie, hematom, hemoragie, prurit, edem sau indurație au fost frecvent raportate la pacienții cărora li s-a administrat Sandostatin LAR; cu toate acestea, în majoritatea cazurilor evenimentele nu au necesitat nicio intervenție clinică.

##### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Deși excreția fecală 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 cu Sandostatin s.c. și a dispărut prin întreruperea administrării medicamentului. În plus, s-a raportat pancreatita indusă de colelitiază la pacienții care utilizează tratament de lungă durată cu Sandostatin s.c..

#### *Tulburări cardiace*

Bradycardia este o reacție adversă obișnuită cu analogii de somatostatină. S-au observat, atât la pacienții cu acromegalie, cât și la cei cu sindrom carcinoid, modificări ale EKG, 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 pre-existente (vezi pct. 4.4).

#### *Trombocitopenia*

Trombocitopenia a fost raportată în timpul experienței după punerea pe piață, în special în timpul tratamentului cu Sandostatin (i.v.) la pacienții cu ciroză hepatică și în timpul tratamentului cu Sandostatin LAR. Acest lucru este reversibil 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

Au fost raportați pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat Sandostatin LAR 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 reacții adverse: urinare frecventă, fatigabilitate, depresie, anxietate și incapacitate de concentrare.

Tratamentul supradozajului este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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, al glucagonului și al



insulinei, mai puternic decât somatostatina, cu o mai mare selectivitate pentru suprimarea hormonului de creștere și glucagonului.

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

- eliberarea hormonului de creștere (GH) stimulată de arginină, efort fizic și hipoglicemie provocată 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 stimulator al tiroidei (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, Sandostatin LAR, o formulare 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, Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR determină scăderea masei tumorale > 20% la o proporție semnificativă de pacienți (50%).

La pacienți cu adenom hipofizar secretor de GH, s-a raportat că Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR asigură un control continuu al simptomelor asociate afecțiunii. 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. Efectul octreotidei asupra diabetului zaharat ușor, asociat frecvent, nu este semnificativ și, în general, nu are ca rezultat reducerea nevoii de insulină sau hipoglicemiantă orale. Octreotida produce la pacienții afectați ameliorarea diareei și creșterea în greutate. Deși administrarea de octreotidă duce adesea la o reducere imediată a concentrațiilor

plasmatică de glucagon, în general, această reducere nu se menține pe o perioadă lungă de tratament, în ciuda unei continue ameliorări simptomatice.

### Gastrinoame/Sindrom Zollinger-Ellison

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante selective ale receptorilor H<sub>2</sub> ține sub control hipersecreția gastrică, în general. Cu toate acestea, este posibil ca diareea, care este un simptom predominant, să nu fie ameliorată de administrarea de inhibitori ai pompei de protoni sau de medicamente care blochează receptorii H<sub>2</sub>. Sandostatin LAR poate contribui la scăderea în continuare a hipersecreției de acid gastric și la ameliorarea simptomelor, inclusiv diaree, deoarece, la unii pacienți, asigură supresia concentrațiilor plasmatică 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.

### 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

Un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (PROMID) a demonstrat că Sandostatin LAR inhibă creșterea tumorilor la pacienți cu tumori neuroendocrine avansate de ansă intestinală mijlocie.

85 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra Sandostatin LAR 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.

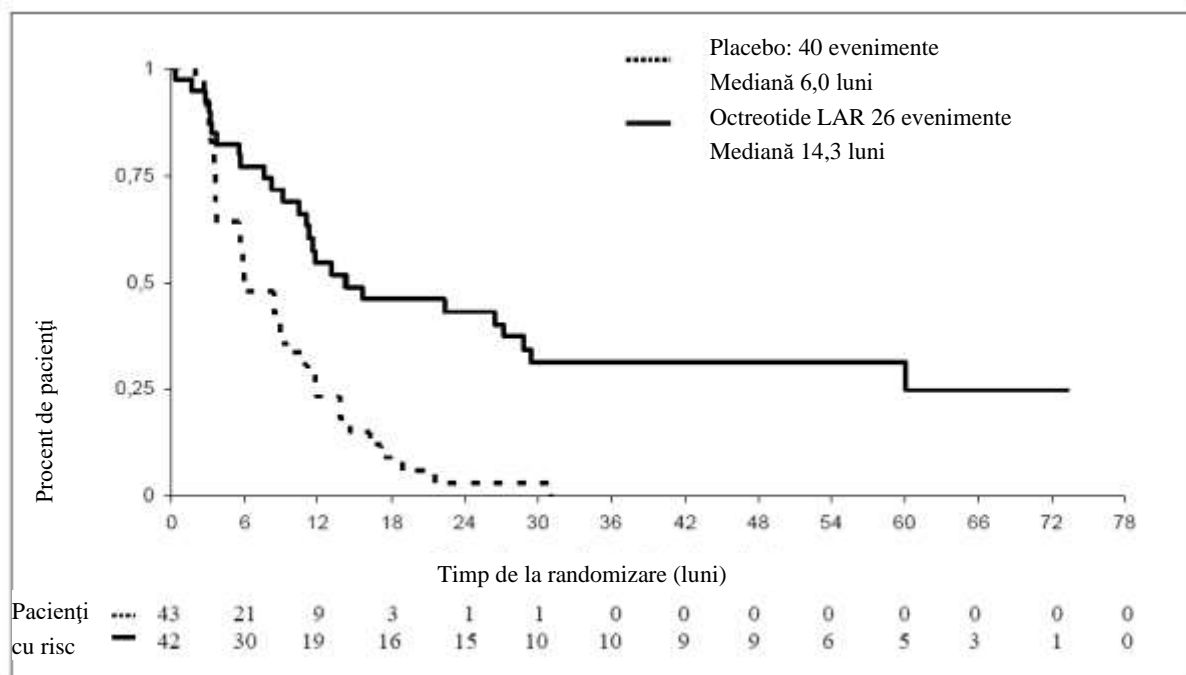
Obiectivul primar a fost timpul până la progresia tumorii sau decesul cauzat de tumoră (TTP).

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 cărora li s-a administrat Sandostatin LAR, respectiv în grupul cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,32; Î 95%, 0,19 la 0,55; valoare p = 0,000015).

În cazul pacienților conservatori ITT (cITT) dintre care 3 pacienți au fost cenzurați la randomizare, au fost observate 26, respectiv 40 de cazuri de progresie a bolii sau decese cauzate de tumoră în grupurile cărora li s-a administrat Sandostatin LAR și placebo (RR=0,34; Î 95%, 0,20 la 0,59; valoare p = 0,000072; Fig 1). Mediana până la progresia tumorii a fost de 14,3 luni (Î 95%, 11,0 la 28,8 luni) în grupul cărora li s-a administrat Sandostatin LAR, respectiv 6,0 luni (Î 95%, 3,7 la 9,4 luni) în grupul cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții analizați anterior protocolului (PP) dintre care au fost cenzurați alți pacienți la tratamentul de finele studiului, s-a observat progresia tumorii sau decesul cauzat de tumoră la 19, respectiv 38 de pacienți cărora li s-a administrat Sandostatin LAR, respectiv placebo (RR = 0,24; Î 95%, 0,13 la 0,45; valoare p = 0,0000036).

**Figura 1** Estimări Kaplan-Meier ale TTP comparând grupul căruia i s-a administrat Sandostatin LAR cu grupul căruia i s-a administrat 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%] valoare p *
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [Î 95%, 0,19 la 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [Î 95%, 11,0 la 28,8]	6,0 [Î 95%, 3,7 la 9,4]	0,34 [Î 95%, 0,20 la 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [Î 95%, 0,13 la 0,45] P=0,000036

NR=neraportat; HR=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 la 0,57) și inactive ( $RR = 0,25$ ; Î 95%, 0,10 la 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 Sandostatin LAR și 37% dintre pacienți din grupul tratat cu placebo.

Pe baza beneficiului clinic semnificativ al Sandostatin LAR observat în cadrul analizei intermediare preplanificate, recrutarea a fost întreruptă.

Siguranța Sandostatin LAR din cadrul acestui studiu a fost conformă cu profilul său stabilit de siguranță.

### Tratamentul adenoamelor hipofizare secretoare de TSH

S-a demonstrat că Sandostatin LAR, administrat sub forma unei injecții intramusculare la intervale 4 săptămâni, suprimă concentrațiile plasmatice hormonale tiroidiene crescute, normalizează concentrațiile plasmatice TSH și ameliorează semnele și simptomele clinice de hipertiroidism la pacienții cu adenom secretor de TSH. Efectul tratamentului cu Sandostatin LAR 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**

După o singură injecție intramusculară de Sandostatin LAR, 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 sub-terapeutice 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 încet, concomitent cu faza terminală de degradare a matricei de polimer a medicamentului.

La pacienții cu acromegalie, după administrarea de doze unice de 10 mg, 20 mg și 30 mg Sandostatin LAR, concentrațiile 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 Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR, administrate la intervale de 4 săptămâni, cresc, 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 luni de administrare injectabilă de Sandostatin LAR.

Profilul farmacocinetic al octreotidei după injecția de Sandostatin LAR 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 la starea de echilibru este de 0,27 l/kg, iar clearance-ul 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 prelevării 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 Sandostatin LAR 40 mg o dată pe lună, au evidențiat concentrații plasmatice 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 în funcție de pacient.

Concentrațiile plasmatice ale octreotidei la starea de echilibru nu au fost corelate cu vârsta și indexul 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, carcinogenicitate și de 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 parenteral 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 perioada de gestație și alăptare. S-a observat coborârea întârziată a testiculelor la puii masculi F1, cu toate acestea, 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):

Poli (DL-lactidă-co-glicolidă)

Manitol (E421)

Solvent (Seringă preumplută):

Carmeloză sodică

Manitol (E421)

Poloxamer 188

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

În lipsa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Produsul nu trebuie păstrat după reconstituire (trebuie utilizat imediat).

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Sandostatin LAR poate fi păstrat la temperaturi sub 25°C în ziua administrării injecției.

Pentru condiții de păstrare după reconstituire vezi pct. 6.3

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Trusă cu adaptor pentru flacon și ac cu sistem de siguranță pentru injectare

Cutie conținând un flacon a 6 ml din sticlă cu dop din cauciuc (cauciuc bromobutilic), sigilat cu un capac din aluminiu flip-off, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă, și o seringă din sticlă incoloră a 3 ml, preumplută, cu parte frontală și opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), cu 2 ml

solvent, ambalată în același suport sigilat cu folie transparentă tip blister, un adaptor pentru flacon și un ac cu sistem de siguranță pentru injectare.

Ambalaj colectiv ce conține 3 truse cu adaptor pentru flacon și ac cu sistem de siguranță pentru injectare

Fiecare trusă conține un flacon a 6 ml din sticlă cu dop de cauciuc (cauciuc bromobutilic), sigilat cu un capac din aluminiu flip-off, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă, și o seringă din sticlă incoloră a 3 ml, preumplută, cu parte frontală și opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), cu 2 ml solvent, ambalată în același suport sigilat cu folie transparentă tip blister, un adaptor pentru flacon și un ac cu sistem de siguranță pentru injectare.

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

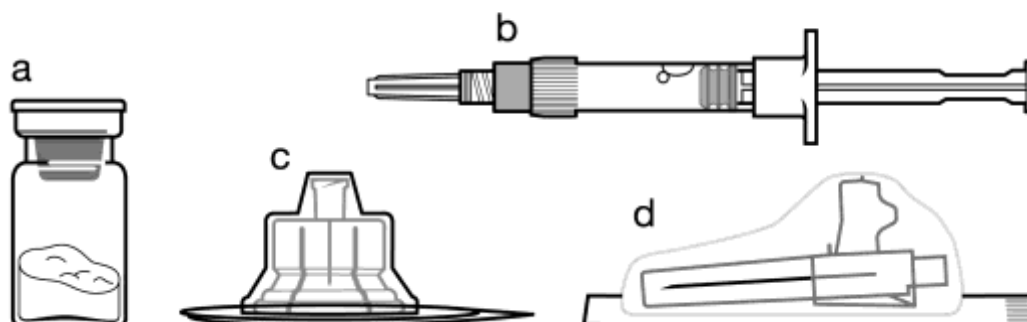
## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

### Instrucțiuni privind pregătirea și injectarea intramusculară a Sandostatin LAR

NUMAI PENTRU INJECTARE INTRAGLUTEALĂ PROFUNDĂ

Conținutul trusei:



- a Un flacon care conține Sandostatin LAR pulbere
- b O seringă preumplută ce conține solventul pentru reconstituire
- c Un adaptor pentru flacon pentru reconstituirea medicamentului
- d Un ac cu sistem de siguranță pentru injectare

Urmați cu atenție instrucțiunile prezentate mai jos pentru a asigura reconstituirea adecvată a Sandostatin LAR înaintea injectării intragluteale profunde.

Există 3 pași esențiali în reconstituirea Sandostatin LAR. **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, totuși fără a depăși 24 ore.
- După adăugarea solventului, lăsați flaconul să stea timp de de 5 minute pentru **a vă asigura că pulberea este saturată.**

- După saturare, **agitați moderat flaconul**, în poziție orizontală, timp de minimum 30 de secunde **până când se formează o suspensie uniformă**. Suspensia Sandostatin LAR trebuie preparată numai **imediat** înainte de administrare.

Sandostatin LAR trebuie administrat numai de către personal medical instruit.

### Pasul 1

- Scoateți trusa de injectare Sandostatin LAR 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.



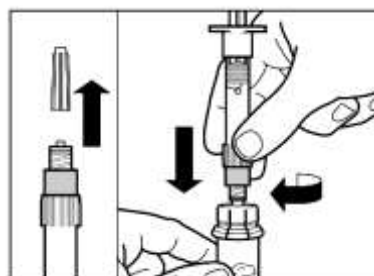
### Pasul 2

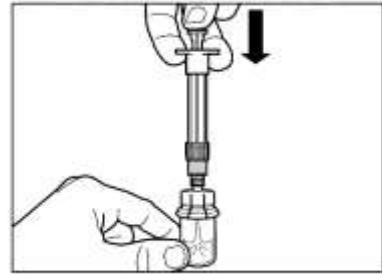
- Scoateți capacul de plastic de pe flacon și curățați dopul de cauciuc al flaconului utilizând un tampon cu alcool.
- Scoateți foița de pe ambalajul adaptorului pentru flacon, dar NU scoateți adaptorul din ambalaj.
- Ținând ambalajul adaptorului pentru flacon, poziționați adaptorul pe flacon și apăsați până când acesta se potrivește pe flacon, lucru confirmat de un clic sonor.
- Ridicați ambalajul de pe adaptorul flaconului cu o mișcare verticală.



### Pasul 3

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



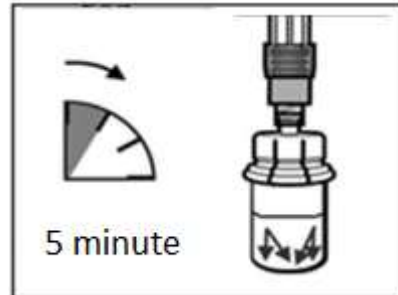


#### Pasul 4

**ATENȚIE:** Este esențial să lăsați flaconul să stea timp de **minimum 5 minute** pentru a vă asigura că solvenții au saturat complet pulberea.

Notă: Este normal dacă pistonul se mișcă în sus deoarece poate exista o ușoară suprapresiune în flacon.

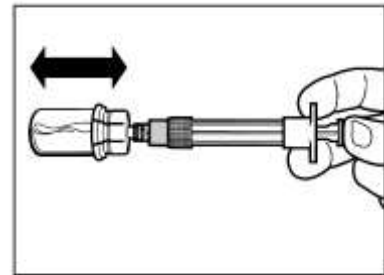
- În această etapă, pregătiți pacientul pentru injecție.



#### Pasul 5

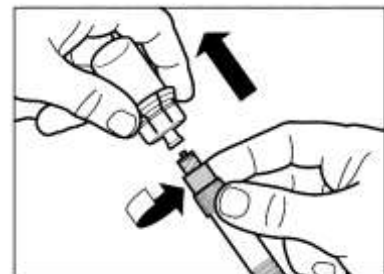
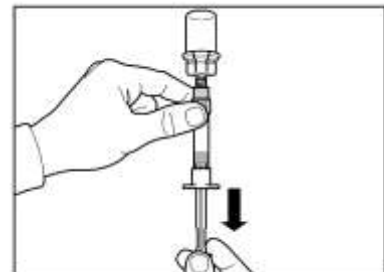
- După intervalul de saturare, asigurați-vă că pistonul este apăsat complet în interiorul seringii.

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



#### Pasul 6

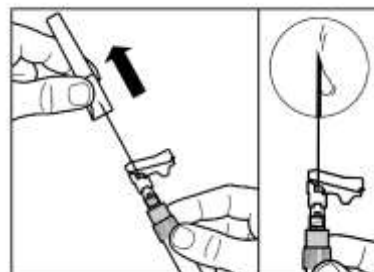
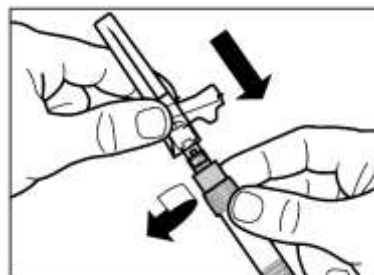
- Ștergeți locul de injecție cu un tampon cu alcool.
- Întoarceți seringă și flaconul cu susul în jos, trăgând ușor pistonul în afară și întregul conținut din flacon în seringă.
- Deșurubați seringă din adaptorul pentru flacon.





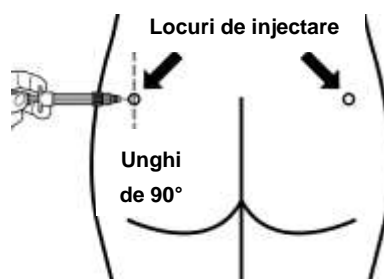
### Pasul 7

- Înșurubați acul cu sistem de siguranță pe seringă.
- Reagitați ușor seringa pentru a menține o suspensie uniformă, lăptoasă.
- Îndepărtați capacul protector de pe ac.
- Loviți ușor seringa pentru a îndepărta orice bule vizibile de aer și expulzați-le din seringă. *Verificați dacă locul de injectare nu a fost contaminat.*
- Pentru administrarea la pacient treceți **imediat** la pasul 8. Orice întârziere poate avea ca rezultat sedimentarea.



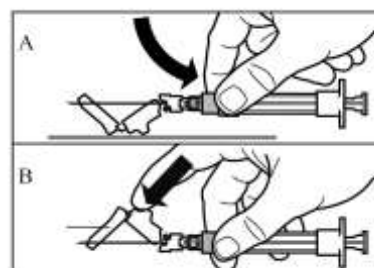
### Pasul 8

- Sandostatin LAR trebuie administrat numai prin injectare intragluteală 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).
- Apăsăți lent pistonul până când seringă este goală. Retrageți acul din locul de injectare și activați protecția de siguranță (conform **Pasului 9** de mai jos).



### Pasul 9

- Activați protecția de siguranță pe ac printr-una dintre cele două metode prezentate:
  - fie apăsând secțiunea cu balama a protecției pe o suprafață rigidă (figura A).
  - fie împingând balamaua înainte cu degetul (figura B).



- Un clic sonor confirmă activarea corectă.
- Aruncați seringă imediat (în recipientul special pentru deșeuri).



## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg, Germania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6869/2014/01-02  
6870/2014/01-02  
6871/2014/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul A.N.M.D.M.R.  
([www.anm.ro](http://www.anm.ro))