

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SANDOSTATIN LAR 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

SANDOSTATIN LAR 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

SANDOSTATIN LAR 20 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje Octreotidum, 20 mg (jako Octreotidi acetat)

SANDOSTATIN LAR 30 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje Octreotidum, 30 mg (jako Octreotidi acetat)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

*Popis přípravku:*

Prášek: bílý až nažloutlý prášek.

Rozpouštědlo: čirý bezbarvý až lehce nažloutlý nebo nahnědlý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická nebo radioterapeutická léčba nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie (viz bod 4.2)

Léčba pacientů se symptomy souvisejícími s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory, např. karcinoidními nádory s příznaky karcinoidního syndromu (viz bod 5.1).

Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu.

Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH:

- u nichž nebyla normalizovaná sekrece po chirurgickém zákroku a/nebo radioterapii;
- u pacientů, u kterých není vhodný chirurgický zákrok;
- u ozářených pacientů, do nástupu účinku radioterapie.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Akromegalie

Doporučuje se zahájit léčbu aplikací 20 mg přípravku Sandostatin LAR ve 4týdenních intervalech po dobu 3 měsíců. Pacienti léčení subkutánním podáním přípravku Sandostatin mohou zahájit léčbu přípravkem Sandostatin LAR následující den po posledním subkutánním podání přípravku Sandostatin. Následující dávkování by mělo být upraveno podle hladiny růstového hormonu (growth

hormon - GH) v séru, podle koncentrace inzulínu-podobnému růstového faktoru 1/somatomedinu C (IGF-1) a klinických symptomů.

Pacientům, u kterých v průběhu 3 měsíců nedojde k plné úpravě (normalizaci) klinických symptomů a biochemických parametrů (koncentrace GH je stále vyšší než 2,5 µg/l), je možné dávku zvýšit na 30 mg každé 4 týdny. Pokud není po 3 měsících GH, IGF 1 a/nebo příznaky při dávce 30 mg adekvátně kontrolovány, je možné dávku zvýšit na 40 mg podávaných každé 4 týdny.

Pacientům, u kterých je koncentrace GH trvale nižší než 1 µg/l, u kterých se koncentrace IGF-1 v séru normalizovala a u kterých vymizela většina reverzibilních známek a příznaků akromegalie po 3 měsících léčby 20 mg, je možné aplikovat dávku 10 mg oktreotidu každé 4 týdny. Zejména u těchto pacientů je však velmi důležité při takto nízké dávce oktreotidu pečlivě sledovat hladiny GH a IGF-1 v séru, stejně jako klinické známky a projevy.

U pacientů, kteří dostávají konstantní dávku přípravku Sandostatin LAR, je nutno stanovovat GH a IGF1 každých 6 měsíců.

#### Gastro-entero-pankreatické endokrinní nádory

##### *Léčba pacientů s příznaky spojenými s funkčními gastro-entero-pankreatickými nádory*

Doporučuje se zahájit léčbu aplikací 20 mg přípravku Sandostatin LAR ve 4týdenních intervalech. Po první injekci přípravku Sandostatin LAR by léčba s.c. podávaným přípravkem Sandostatin měla pokračovat dříve podávanou účinnou dávkou ještě další 2 týdny.

U pacientů, u kterých jsou po 3měsíční léčbě symptomy i biologické markery dobře zvládnuty, je možné dávku snížit na 10 mg oktreotidu každé 4 týdny.

U pacientů, u kterých jsou po 3měsíční léčbě symptomy zvládnuty jen částečně, je možné dávku zvýšit na 30 mg přípravku Sandostatin LAR každé 4 týdny.

Ve dnech, kdy při léčbě přípravkem Sandostatin LAR dojde ke zhoršení symptomů vyvolaných gastro-entero-pankreatickými nádory, se doporučuje přidat s.c. Sandostatin v dávce, která byla účinná před zahájením terapie přípravkem Sandostatin LAR. Tato situace může nastat především během prvních dvou měsíců léčby, než je dosaženo terapeutické koncentrace oktreotidu.

##### Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru

Doporučená dávka přípravku Sandostatin LAR je 30 mg podávaných každé 4 týdny (viz bod 5.1). Léčba přípravkem Sandostatin LAR za účelem kontroly nádoru by při absenci progresu nádoru měla pokračovat.

##### Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH

Léčba přípravkem Sandostatin LAR by měla být zahájena dávkou 20 mg ve 4týdenních intervalech po dobu 3 měsíců před zvážení úpravy dávky. Dávka se následně upraví na základě odpovědi TSH a hormonů štítné žlázy.

##### Užití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje celkovou expozici (AUC) oktreotidu podávanému jako s.c. Sandostatin, a proto není nutná úprava dávky přípravku Sandostatin LAR.

##### Užití u pacientů s poruchou funkce jater

Ve studiích se s.c. a i.v. aplikovaným přípravkem Sandostatin bylo zjištěno, že u pacientů s jaterní cirhózou, nikoli však u pacientů s jaterní steatózou, byla snížena eliminace přípravku Sandostatin. V určitých případech může být u pacientů s poruchou funkce jater nutná úprava dávkování.

#### Užití u starších pacientů

V klinických studiích s přípravkem Sandostatinem podávaným s.c. nebyla u pacientů starších než 65 let nutná úprava dávkování. Proto není nutná úprava dávkování ani u přípravku Sandostatin LAR.

#### Užití u dětí

Zkušenosti s podáváním přípravku Sandostatin LAR u dětí jsou omezené.

#### Způsob podání

Sandostatin LAR může být podáván pouze hlubokou intramuskulární injekcí. Při podání by mělo být měněno místo opakovaných intramuskulárních injekcí mezi levý a pravý intragluteální sval (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Známa hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecná upozornění

Protože hypofyzární nádory se sekrecí růstového hormonu se mohou zvětšovat a působit vážné komplikace (např. omezení zorného pole), je důležité, aby všichni nemocní byli pečlivě sledováni. Jestliže se objeví známky zvětšování nádoru, je třeba uvažovat o jiném postupu.

Terapeutický přínos spočívající ve snížení hladin růstového hormonu (GH) a normalizaci koncentrace inzulin-podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) by u žen s akromegalií mohl obnovit možnost otěhotnění. Ženám ve fertilním věku by mělo být doporučeno, aby v případě, že by mohly otěhotnět, užívaly během léčby oktreotidem adekvátní antikoncepci (viz také bod 4.6).

U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni oktreotidem, by měla být sledována funkce štítné žlázy.

Během léčby oktreotidem musí být sledovány funkce jater.

#### Příhody spojené s kardiovaskulárním systémem

Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků, jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.5).

#### Žlučnickové a příbuzné příhody

Při léčbě přípravkem Sandostatin se může vyskytnout velmi častý nežádoucí účinek cholelitiáza, která se může projevovat i spolu s cholecystitidou a dilatací žlučových cest (viz bod 4.8). Jako komplikace cholelitiázy byly po uvedení přípravku na trh hlášeny i případy cholangitidy u pacientů užívajících přípravek Sandostatin LAR. Před zahájením léčby přípravkem Sandostatin LAR a dále pak v 6měsíčních intervalech, se doporučuje ultrazvukové vyšetření žlučníku.

#### Metabolismus glukózy

Vzhledem ke svému inhibičnímu působení na růstový hormon, glukagon a inzulin může Sandostatin

LAR ovlivňovat regulaci glykemie. Může být narušena postprandiální glukózová tolerance. Jak bylo hlášeno u pacientů léčených s.c. Sandostatinem, v některých případech může být jako důsledek chronického podávání navozen stav trvalé hyperglykemie. Byly též hlášeny případy hypoglykemie.

U pacientů se současným onemocněním diabetem mellitus typu I může Sandostatin LAR ovlivnit regulaci hladiny glukózy a požadavky na inzulin mohou být sníženy. U nediabetických pacientů nebo diabetiků typu II s částečně intaktními rezervami inzulinu, může mít s.c. aplikace Sandostatinu za následek zvýšení postprandiální glykemie. Z těchto důvodů se doporučuje monitorovat glukózovou toleranci a upravovat antidiabetickou léčbu.

U pacientů s inzulinomy může dojít po podání oktreotidu k prohloubení a prodloužení trvání hypoglykemie, protože inhibiční účinek na sekreci růstového hormonu a glukagonu je relativně větší než na inzulin a protože inhibiční účinek na inzulin je kratší. Tito pacienti by měli být pečlivě monitorováni.

### Výživa

Oktreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků.

U některých pacientů léčených oktreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B<sub>12</sub> a abnormální Schillingův test. U pacientů s nedostatkem vitamínu B<sub>12</sub> v anamnéze se doporučuje během léčby přípravkem Sandostatin LAR monitorovat jeho hladiny.

### Funkce slinivky břišní

U některých pacientů léčených oktreotidem v rámci léčby gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů byla pozorována exokrinní insuficience pankreatu (PEI). Mezi příznaky PEI patří steatorea, řídká stolice, nadýmání břicha a ztráta tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických pokynů.

### Obsah sodíku

Sandostatin LAR obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Pokud je Sandostatin LAR podáván současně s jinými léčivými přípravky jako jsou beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů, může být nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Při současném podávání s přípravkem Sandostatin LAR může být vyžadována úprava dávkování inzulinu a antidiabetických léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Bylo zjištěno, že oktreotid snižuje vstřebávání cyklosporinu z trávicího traktu a zpomaluje vstřebávání cimetidinu.

Současné podávání oktreotidu a bromokriptinu zvyšuje biologickou dostupnost bromokriptinu.

Omezené množství publikovaných údajů naznačuje, že analogy somatostatinu mohou snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být následek suprese růstového hormonu. Protože není možné vyloučit, že oktreotid může mít tento účinek, musí

být látky s nízkým terapeutickým indexem metabolizované CYP3A4 užívány opatrně (např. chinidin, terfenadin).

#### Současné užívání s radioaktivními analogy somatostatinu

Somatostatin a jeho analogy, jako je oktreotid, se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory a mohou interferovat s účinností radioaktivních analogů somatostatinu. Podávání Sandostatinu LAR je třeba se vyhnout nejméně 4 týdny před podáním lutecia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu, radiofarmaka vázajícího se na receptory somatostatinu. V nutných případech mohou být pacienti léčeni krátkodobě působícími analogy somatostatinu do 24 hodin před podáním lutecia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu. Po podání lutecia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu lze léčbu Sandostatinem LAR obnovit během 4 až 24 hodin, přičemž léčba má být opět přerušena 4 týdny před dalším podáním lutecia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání léčivé látky těhotným ženám jsou omezené (existují informace o podávání 300 těhotným ženám), přičemž přibližně u jedné třetiny těchto žen není znám výsledek možného vlivu na těhotenství. Většina hlášení byla získána při postmarketingovém sledování užívání oktreotidu a více než 50 % případů expozice těhotných žen bylo hlášeno u pacientek s akromegalií. Většina žen byla vystavena působení oktreotidu během prvního trimestru těhotenství v dávkách v rozmezí 100 až 1200 µg/den s.c. podávaného přípravku Sandostatin, nebo 10-40 mg/měsíc přípravku Sandostatin LAR. Zhruba u 4 % případů těhotenství, u nichž jsou známy výsledky, byly hlášeny kongenitální anomálie. U těchto případů nebyl zjištěn kauzální vztah k oktreotidu.

Studie na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Sandostatin by měl být předepsán těhotným ženám pouze v krajně naléhavých případech (viz také bod 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda je oktreotid vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech byl oktreotid nalezen v mléce zvířat. Pacientky užívající Sandostatin LAR by neměly kojit.

#### Fertilita

Není známo, zda má oktreotid vliv na fertilitu u lidí. Byl zjištěn pozdní sestup varlat u samčích potomků samic léčených během březosti a laktace. Nicméně oktreotid nepoškodil fertilitu samců a samic potkanů při dávkách až do 1 mg/kg tělesné hmotnosti na den (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sandostatin LAR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o nutnosti zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů, pokud se u nich objeví během léčby přípravkem Sandostatin LAR závratě, astenie/únava, nebo bolest hlavy.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby oktreotidem byly gastrointestinální poruchy, poruchy nervového systému, hepatobiliární poruchy, poruchy metabolismu a nutriční poruchy.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při aplikaci oktreotidu v klinických studiích byly: průjem, bolesti břicha, nauzea, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie a zácpa. Jinými často hlášenými nežádoucími účinky byly závratě, lokální bolest, žlučový písek, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH), pokles celkového T4 a pokles volného T4), únik stolice, porušená glukózová tolerance, zvracení, astenie a hypoglykemie.

#### Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 1 byly získány v klinických studiích s oktreotidem: Nežádoucí účinky léku (Tabulka 1) jsou řazeny podle frekvence výskytu, nejčastější na prvním místě, dle následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $< 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), včetně jednotlivých případů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1      Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích**

|                                                                      |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                                    |                                                                                                |
| Velmi časté:                                                         | Průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání.                                               |
| Časté:                                                               | Dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice.             |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                     |                                                                                                |
| Velmi časté:                                                         | Bolesti hlavy.                                                                                 |
| Časté:                                                               | Závratě.                                                                                       |
| <b>Endokrinní poruchy</b>                                            |                                                                                                |
| Časté:                                                               | Hypotyreóza, porucha štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4). |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                                |                                                                                                |
| Velmi časté:                                                         | Cholelitiáza.                                                                                  |
| Časté:                                                               | Cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie.                                              |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                                  |                                                                                                |
| Velmi časté:                                                         | Hyperglykemie.                                                                                 |
| Časté:                                                               | Hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie.                                          |
| Méně časté:                                                          | Dehydratace.                                                                                   |
| <b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b> |                                                                                                |
| Velmi časté:                                                         | Lokální reakce v místě injekce.                                                                |
| Časté:                                                               | Astenie.                                                                                       |
| <b>Vyšetření</b>                                                     |                                                                                                |
| Časté:                                                               | Zvýšené hladiny transamináz.                                                                   |

|                                                   |                             |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>              |                             |
| Časté:                                            | Svědění, vyrážka, alopecie. |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                             |
| Časté:                                            | Dyspnoe.                    |
| <b>Srdeční poruchy</b>                            |                             |
| Časté:                                            | Bradykardie.                |
| Méně časté:                                       | Tachykardie.                |

#### Postmarketingové informace

Spontánně hlášené nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 2 jsou hlášeny dobrovolně a není vždy možné spolehlivě stanovit jejich frekvenci nebo příčinnou souvislost s expozicí léku.

**Tabulka 2 Nežádoucí účinky na základě spontánních hlášení**

|                                            |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> | Trombocytopenie                                                                                                                  |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>          | Anafylaxe, alergické/hypersenzitivní reakce.                                                                                     |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>       | Kopřivka.                                                                                                                        |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>      | Akutní pankreatitida, akutní hepatitida bez cholestázy, cholestatická hepatitida, cholestáza, žloutenka, cholestatická žloutenka |
| <b>Srdeční poruchy</b>                     | Arytmie.                                                                                                                         |
| <b>Vyšetření</b>                           | Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy.                                                   |

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Žlučnickové a příbuzné příhody*

Bylo prokázáno, že analogy somatostatinu inhibují kontraktilitu žlučníku a snižují sekreci žluči, což vede ke zvýšenému riziku onemocnění žlučníku a tvorbě písku. Tvorba žlučových kamenů byla hlášena u 15 až 30 % pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Sandostatin podávaným subkutánně. Výskyt v běžné populaci (ve věku 40 až 60 let) je přibližně 5 až 20 %. U pacientů s akromegalií nebo gastroenteropankreatickým nádorem se předpokládá, že dlouhodobá léčba přípravkem Sandostatin LAR nezvýší, ve srovnání se s.c. podávaným přípravkem Sandostatin výskyt žlučových kamenů. Pokud se žlučové kameny objeví, bývají obvykle asymptomatické, a pokud působí obtíže, je možné je léčit buď lyticky žlučovými kyselinami, nebo chirurgicky.

##### *Gastrointestinální poruchy*

Ve vzácných případech se mohou gastrointestinální nežádoucí účinky podobat akutní střevní obstrukci s progresivním nadmutím břicha, silnou bolestí v epigastriu, citlivostí břicha na dotek a napínáním břišní stěny.

Je známo, že se výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků v průběhu léčby snižuje.

##### *Hypersenzitivita a anafylaktické reakce*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity a alergických reakcí. Pokud se alergické reakce objeví, ve většině případů postihují kůži, zřídka ústa a dýchací cesty. Byly hlášeny izolované případy anafylaktického šoku.

#### *Poruchy v místě podání injekce*

V souvislosti s místem podání injekce byly u pacientů užívajících Sandostatin LAR často hlášeny reakce jako bolest, zarudnutí, krvácení, pruritus, otok nebo indurace; nicméně tyto příhody nevyžadovaly ve většině případů klinickou intervenci.

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Ačkoli naměřené hodnoty tuku ve stolici mohou stoupat, nebylo až dosud prokázáno, že by dlouhodobá léčba oktreotidem měla za následek nutriční deficienci vyvolanou malabsorpcí.

#### *Enzymy pankreasu*

Ve velmi vzácných případech byla během prvních hodin nebo dnů po s.c. léčbě přípravkem Sandostatin hlášena akutní pankreatitida, která odezněla po vysazení léku. Po dlouhodobé s.c. léčbě přípravkem Sandostatin byla u pacientů navíc hlášena pankreatitida způsobená cholelitiázou.

#### *Srdeční poruchy*

Častý nežádoucí účinek způsobený analogy somatostatinu je bradykardie. U pacientů s akromegalií i karcinoidním syndromem byly pozorovány změny EKG, jako je prodloužení QT intervalu, posun osy, časná repolarizace, nízká voltáž, změna přechodové zóny, časná progresse vln R a nespecifické změny ST-T vlny. Příčinná souvislost těchto událostí s oktreotid acetátem nebyla stanovena, protože mnoho z těchto pacientů mělo základní kardiovaskulární onemocnění (viz bod 4.4).

#### *Trombocytopenie*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie, zejména u pacientů s cirhózou jater léčených přípravkem Sandostatinem (i.v.) a během léčby přípravkem Sandostatin LAR. Jedná se o reverzibilní nežádoucí účinek.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

### **4.9 Předávkování**

Bylo hlášeno několik případů předávkování Sandostatinem LAR. Dávky Sandostatinu LAR se pohybovaly v rozmezí od 100 mg do 163 mg/měsíc. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byly návaly horka.

Byly popsány případy nemocných s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván Sandostatin LAR v dávkách od 60 mg/měsíc do 90 mg/2 týdny. Tyto dávky byly obecně dobře snášeny, avšak rovněž se vyskytovaly následující nežádoucí účinky: časté močení, únava, deprese, úzkost a neschopnost se soustředit.

Léčba předávkování je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**



Farmakoterapeutická skupina: Somatostatin a analoga, ATC kód: H01CB02

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát přirozeného somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, ale se značně prodlouženou dobou účinku. Tlumí sekreci růstového hormonu (GH) i peptidů gastro-entero-pankreatického (GEP) endokrinního systému.

U zvířat je oktreotid silnějším inhibítozem uvolňování růstového hormonu, glukagonu a inzulínu než somatostatin a má větší selektivitu pro supresi GH a glukagonu.

U zdravých osob oktreotid, podobně jako somatostatin, tlumí:

- uvolňování růstového hormonu stimulované argininem, cvičením a inzulínem vyvolanou hypoglykemií,
- postprandiální uvolňování inzulínu, glukagonu, gastrinu i jiných peptidů systému GEP a argininem stimulované uvolňování inzulínu a glukagonu,
- tyreotropin uvolňující hormon (TRH) - stimulované uvolňování TSH.

Na rozdíl od somatostatinu oktreotid preferenčně inhibuje růstový hormon intenzivněji než inzulín a jeho aplikace není provázána rebound fenoménem, hypersekrecí hormonů (tj. růstového hormonu u pacientů s akromegalií).

U pacientů s akromegalií Sandostatin LAR – galenická forma oktreotidu vhodná pro opakované podávání ve 4týdenních intervalech zajišťuje stabilní hladinu a terapeutickou koncentraci oktreotidu v séru a u většiny pacientů stabilně snižuje koncentraci růstového hormonu a normalizuje koncentraci IGF-1 v séru. U většiny pacientů Sandostatin LAR významně snižuje klinické projevy onemocnění, jako je bolest hlavy, pocení, parestezie, únava, osteoartrálie a syndrom karpálního tunelu. U dříve neléčených pacientů s akromegalií s adenomem hypofýzy secernujícím GH vedla léčba přípravkem Sandostatin LAR u významné části (50 %) pacientů ke zmenšení objemu nádoru o >20 %.

U jednotlivých pacientů s GH-vylučujícím adenomem hypofýzy bylo hlášeno zmenšení nádoru vlivem podávání přípravku Sandostatin LAR (před operací). Nicméně operace by se neměly odkládat.

Pacientům s funkčními nádory gastro-entero-pankreatického endokrinního systému poskytuje léčba přípravkem Sandostatin LAR kontinuální úpravu příznaků souvisejících s probíhajícím onemocněním. Účinek oktreotidu u různých typů gastro-entero-pankreatických nádorů:

#### Karcinoidní nádory

Podávání oktreotidu vede k ústupu příznaků, zejména návalů horka a průjmů. V mnoha případech je to doprovázeno poklesem serotoninu v plazmě a snížením vylučování kyseliny hydroxyindolactové močí.

#### Nádory se sekrecí VIP

Biochemickou charakteristikou těchto nádorů je nadprodukce vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP). Ve většině případů je výsledkem podávání oktreotidu zmírnění těžkého, pro tento stav typického hypersekrečního průjmu, s následným zlepšením kvality života. Je to provázáno úpravou s tím souvisejících poruch hladin elektrolytů, např. hypokalemie, což umožňuje přerušování substituce tekutin a elektrolytů parenterálně i enterálně. U některých pacientů bylo počítačovou tomografií prokázáno zpomalení nebo zástava růstu nádoru či dokonce jeho zmenšení, zejména jaterních metastáz. Klinické zlepšení je obvykle provázáno snížením plazmatických hladin VIP, které mohou klesnout až k normálním referenčním hodnotám.

#### Glukagonomy

Podávání oktreotidu ve většině případů vede k podstatnému zlepšení nekrolytického migrujícího exantému, charakteristického pro toto onemocnění. Ovlivnění lehké formy diabetes mellitus, která se u těchto pacientů často vyskytuje, není výrazné a obvykle nevede ke snížení spotřeby inzulínu nebo perorálních antidiabetik. U nemocných oktreotid upravuje průjmy a působí vzestup hmotnosti. Ačkoliv podávání oktreotidu často vede k okamžitému snížení plazmatických hladin glukagonu, toto snížení se obvykle i při dlouhodobém podávání neudrží, přesto dochází ke kontinuálnímu zlepšování symptomů.

#### Gastrinomy/Zollingerův-Ellisonův syndrom

Léčba inhibitory protonové pumpy nebo blokátory  $H_2$  receptorů obecně kontroluje hypersekreci žaludečních kyselin. Významným příznakem, který nemusí být u všech pacientů zmírněn inhibitory protonové pumpy nebo blokátory  $H_2$ , může být průjem. Sandostatin LAR může přispět k dalšímu snížení hypersekrece žaludeční kyseliny a zlepšení příznaků, včetně průjmu, protože u některých pacientů potlačuje zvýšené hladiny gastrinu.

#### Inzulinomy

Aplikace oktreotidu snižuje hladinu cirkulujícího imunoreaktivního inzulínu. U nemocných s operabilními nádory může oktreotid před operací pomoci obnovit a udržet normoglykémii. U pacientů s inoperabilními benigními nebo maligními nádory je možné lépe upravit glykémii bez průvodního trvalého snížení sérových hladin inzulínu.

#### Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo nádory s neznámou lokalizací primárního nádoru

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (PROMID) prokázala, že přípravek Sandostatin LAR inhibuje růst nádoru u pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva.

85 pacientů bylo randomizováno k léčbě 30 mg přípravku Sandostatin LAR každé 4 týdny (n=42) nebo placebem (n=43) po dobu 18 měsíců, do progresu nádoru nebo smrti.

Hlavní vstupní kritéria byla: dosud nepředlčené, histologicky potvrzené, lokálně inoperabilní nádory metastatické dobře diferencované nádory, funkčně aktivní nebo neaktivní nádory/karcinomy s primárním nádorem lokalizovaným ve středním střevě nebo nádory neznámého původu, u nichž je předpokládán původ ve středním střevě, pokud byl vyloučen primární nádor ve slinivce břišní, hrudníku nebo jinde.

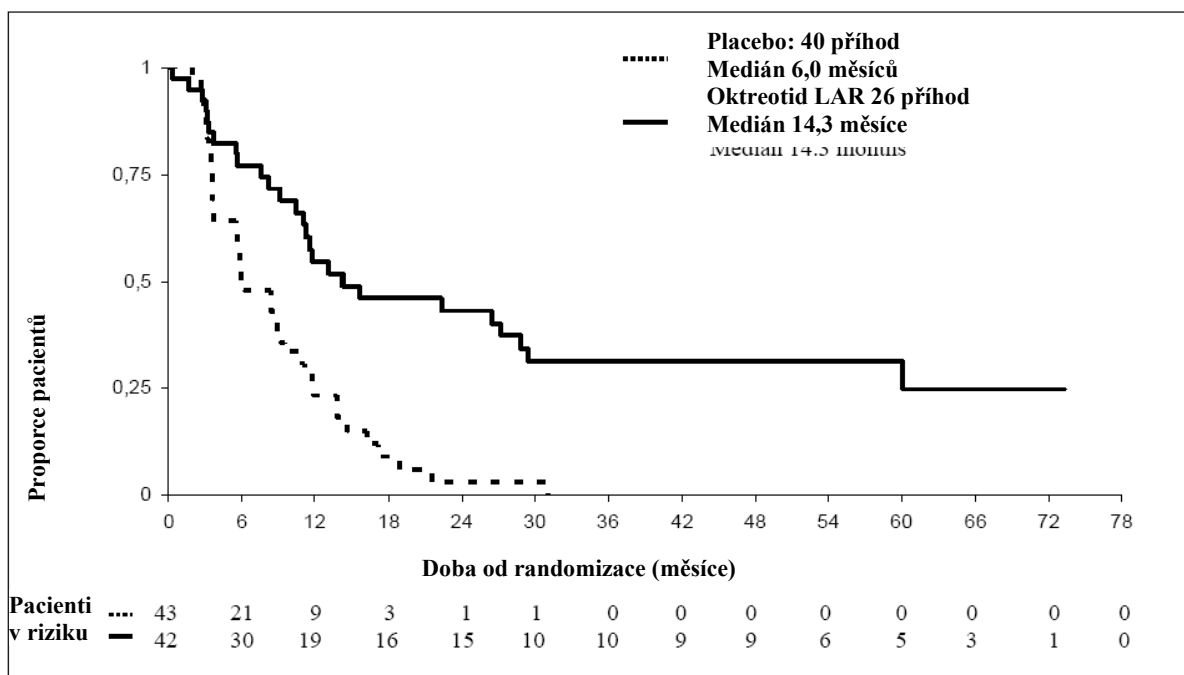
Primárním cílem studie bylo stanovení doby do progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem (TTP). V populaci podle léčebného záměru (intent to treat, ITT) (všichni randomizovaní pacienti) bylo zjištěno 26 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s přípravkem Sandostatin LAR a 41 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s placebem (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 až 0,55; p-hodnota = 0,000015).

V konzervativní populaci, ve které byli 3 pacienti cenzorováni při randomizaci, bylo zjištěno 26 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s přípravkem Sandostatin LAR a 40 progresí nebo úmrtí spojených s nádorem ve skupině s placebem (HR = 0,34; 95% CI, 0,20 až 0,59; p-hodnota = 0,000072; obr. 1). Medián doby do progresu nádoru byl ve skupině s přípravkem Sandostatin LAR 14,3 měsíce (95% CI, 11,0 až 28,8 měsíce) a ve skupině s placebem 6,0 měsíce (95% CI, 3,7 až 9,4 měsíce).

V populaci podle protokolu, ve které byli dodateční pacienti cenzorováni na konci studijní terapie, byla pozorována progresu nádoru nebo úmrtí spojené s nádorem u 19 pacientů léčených přípravkem

Sandostatin LAR a u 38 pacientů s placebem (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 až 0,45; p-hodnota = 0,0000036).

**Obrázek 1** Kaplan-Meierovy odhady TTP porovnávající Sandostatin LAR s placebem (konzervativní ITT populace)



Logrank test stratifikovaný funkční aktivitou:  $p=0,000072$ ,  $HR=0,34$  [95% CI: 0,20-0,59]

|                                                                                                                                                                                        | TTP události    |         | Medián TTP měsíců [95% C.I.]   |                             | HR [95% C.I.]<br>p-hodnota *               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        | Sandostatin LAR | Placebo | Sandostatin LAR                | Placebo                     |                                            |
| ITT                                                                                                                                                                                    | 26              | 41      | NR                             | NR                          | 0,32<br>[95% CI, 0,19 až 0,55] P=0,000015  |
| cITT                                                                                                                                                                                   | 26              | 40      | 14,3<br>[95% CI, 11,0 až 28,8] | 6,0<br>[95% CI, 3,7 až 9,4] | 0,34<br>[95% CI, 0,20 až 0,59] P=0,000072  |
| PP                                                                                                                                                                                     | 19              | 38      | NR                             | NR                          | 0,24<br>[95% CI, 0,13 až 0,45] P=0,0000036 |
| NR=nehlášené; HR=hazard ratio; TTP=doba do progese nádoru; ITT=podle léčebného záměru<br>cITT=konzervativní ITT; PP=dle protokolu<br>*Logrank test stratifikovaný dle funkční aktivity |                 |         |                                |                             |                                            |

Účinek léčby byl podobný u pacientů s funkčně aktivními ( $HR = 0,23$ ; 95% CI, 0,09 až 0,57) a neaktivními nádory ( $HR = 0,25$ ; 95% CI, 0,10 až 0,57).

Po 6 měsících léčby bylo zjištěno stabilní postižení u 67 % pacientů ve skupině s přípravkem Sandostatin LAR a 37 % pacientů ve skupině s placebem.

Na základě významného klinického prospěchu přípravku Sandostatin LAR, který byl zjištěn v této plánované průběžné analýze, byl nábor pacientů zastaven.

Bezpečnost přípravku Sandostatin LAR v této studii byla shodná s jeho stanoveným bezpečnostním profilem.

#### Léčba hypofyzárních adenomů se sekrecí TSH

Bylo prokázáno, že injekce Sandostatin LAR i.m. podávaná každé 4 týdny potlačuje zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy, normalizuje TSH a zlepšuje klinické příznaky hypertyreózy u pacientů s adenomy se sekrecí TSH. Léčebný efekt Sandostatinu LAR byl statisticky signifikantní při porovnání po 28 dnech od výchozího stavu a prospěch z léčby pokračoval po dobu až 6 měsíců.

#### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Po jednorázovém i.m. podání přípravku Sandostatin LAR je dosaženo počátečního přechodného vrcholu plazmatické koncentrace během 1 hodiny po podání, po kterém do 24 hodin následuje pokles koncentrace k nízkým až k nedetekovatelným hladinám. Po tomto vrcholu, ke kterému dojde během prvního dne, zůstává oktreotid u většiny pacientů na sub-terapeutické hladině po dobu následujících 7 dní. Potom se koncentrace oktreotidu opět zvýší, během 14 dnů dosáhne rovnovážného stavu (plato) a zůstává relativně konstantní po dobu 3 až 4 týdnů. Vrcholová koncentrace v prvních 24 hodinách je nižší, než jsou hladiny během následné plato fáze. Během prvního dne se z celkového množství léku neuvolní více než 0,5 %. Přibližně 42. den začne koncentrace oktreotidu pomalu klesat současně s terminální degradační fází polymerové matice lékové formy.

U pacientů s akromegalií je průměrná koncentrace v rovnovážném stavu po jednorázovém podání přípravku oktreotidu v dávkách 10 mg 358 ng/l, 20 mg 926 ng/l a 30 mg 1710 ng/l. Koncentrace oktreotidu v séru při rovnovážném stavu, kterého je dosaženo po 3 injekcích ve 4týdenním intervalu, jsou vyšší přibližně o faktor 1,6 až 1,8 a po opakování injekcí 20 mg a 30 mg činí 1557 ng/l, resp. 2384 ng/l.

U pacientů s karcinoidními nádory stoupaly průměrné hodnoty koncentrace oktreotidu v séru při rovnovážném stavu po opakované injekci 10 mg, 20 mg a 30 mg oktreotidu podávané ve 4týdenních intervalech lineárně v závislosti na dávce a byly 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l a 3928 (3010) ng/l.

Po dobu 28měsíční aplikace injekcí přípravku Sandostatin LAR nebyla pozorována akumulace oktreotidu větší než očekávaná vzhledem k profilu uvolňování z lékové formy.

Farmakokinetický profil oktreotidu po injekci přípravku Sandostatin LAR odráží jeho uvolňování z polymerové matrix a jeho biodegradaci. Jednou uvolněný oktreotid do systémové cirkulace je distribuován podle svých farmakokinetických vlastností tak, jak jsou popsány po s.c. aplikaci. Distribuční objem oktreotidu při rovnovážném stavu je 0,27 l/kg a celková clearance je asi 160 ml/min. Na proteiny plazmy se váže asi 65 %, ale neváže se na krevní buňky.

Farmakokinetická data získaná z omezeného počtu krevních vzorků pediatrických pacientů s hypotalamickou obezitou ve věku 7-17 let užívajících Sandostatin LAR v dávce 40 mg jednou za měsíc prokázala průměrnou koncentraci oktreotidu v plazmě 1395 ng/l po první injekci a 2973 ng/l v klidovém stavu. Byla pozorována vysoká intersubjektová variabilita.

Nejnižší koncentrace oktreotidu v klidovém stavu nekorelovaly s věkem a BMI, nicméně mírně korelovaly s tělesnou hmotností (52,3 – 133 kg) a významně se lišily u pacientů mužského a ženského pohlaví, u žen byly o 17 % vyšší.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity prováděných na zvířatech nebyla při podání akutní a opakované dávky odhalena žádná bezpečnostní rizika pro člověka.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly vývojové vady u embrya/plodu nebo jiné nežádoucí reprodukční účinky v důsledku podání oktreotidu u rodičovské dávky až do 1 mg/kg/den. Některé retardace fyziologického růstu byly zaznamenány u mláďat potkanů, byly však přechodné a jsou připisovány inhibici růstového hormonu způsobené nadměrnou farmakodynamickou aktivitou (viz bod 4.6).

U mláďat potkanů nebyly provedeny specifické studie. Ve studiích zaměřených na pre- a postnatální vývoj bylo zjištěno omezení v růstu a dospívání u F1 mláďat samic, kterým byl během těhotenství a laktace podáván oktreotid. Opožděný sestup varlat byl zjištěn u samčích potomků ve F1 generaci, ale fertilita postižených F1 samčích potomků zůstala normální. Výše uvedená pozorování byla proto přechodná a mohlo by jít o následek inhibice GH.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Injekční lahvička s práškem:

Polyglaktin (1:1)

Mannitol (E421)

#### Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem:

Sodná sůl karmelosy

Mannitol (E421)

Poloxamer 188

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek nesmí být po rekonstituci dále uchováván (musí být použit okamžitě).

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě 2 až 8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem. Sandostatin LAR může být v den aplikace uchováván při teplotě do 25° C.

Podmínky uchovávání po rekonstituci, viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahuje jednu 6ml skleněnou injekční lahvičku se zátkou z bromobutylové pryže uzavřenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem, obsahující prášek pro přípravu suspenze, a jednu 3ml předplněnou injekční stříkačku z bezbarvého skla uzavřenou na obou koncích zátkami z chlorobutylové pryže, obsahující 2 ml rozpouštědla. Součástí balení je také 1 sterilní jehla s bezpečnostním krytem a 1 adaptér na injekční lahvičku.

Vícečetné balení zahrnuje tři balení, každé z nich obsahuje jednu 6ml skleněnou injekční lahvičku se zátkou z bromobutylové pryže uzavřenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem, obsahující prášek pro přípravu suspenze, a jednu 3 ml předplněnou injekční stříkačku z bezbarvého skla uzavřenou na obou koncích zátkami z chlorobutylové pryže, obsahující 2 ml rozpouštědla. Součástí balení je také 1 sterilní jehla s bezpečnostním krytem a 1 adaptér na injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

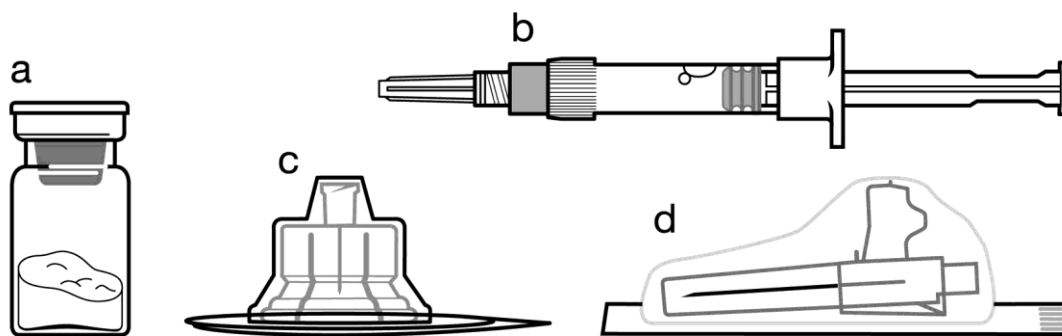
## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Instrukce pro přípravu a intramuskulární podání přípravku Sandostatin LAR

POUZE PRO HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCI

Obsah:



- a. Jedna injekční lahvička obsahující Sandostatin LAR prášek,
- b. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci,
- c. Jeden adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci léčivého přípravku,
- d. Jedna bezpečnostní injekční jehla

**Dodržujte pečlivě dále uvedené pokyny, aby se zajistila správná rekonstituce přípravku Sandostatin LAR před hlubokou intramuskulární injekcí.**

V postupu rekonstituce přípravku Sandostatin LAR jsou 3 kritické kroky. **Pokud je neprovedete, nemusí být podání léku správné.**

- **Injekční set musí dosáhnout pokojové teploty.** Vyjměte injekční set z chladničky a nechte jej temperovat za pokojové teploty minimálně 30 minut před rekonstitucí. Tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.
- Po vstříknutí rozpouštědla ponechte lahvičku stát minimálně 5 minut, **aby došlo k úplnému zvlhčení prášku rozpouštědlem.**
- Po zvlhčení **mírně protřepávejte lahvičku** ve vodorovné poloze po dobu minimálně 30 vteřin, **aby došlo k vytvoření stejnoměrné suspenze.** Suspenze přípravku Sandostatin LAR musí být připravována výhradně **bezprostředně** před podáním.

Sandostatin LAR smí aplikovat pouze zkušení zdravotničtí pracovníci.

## Krok 1

- Vyjměte injekční set Sandostatin LAR z chladničky.

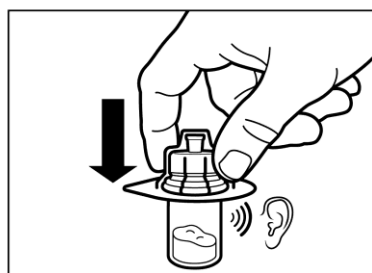
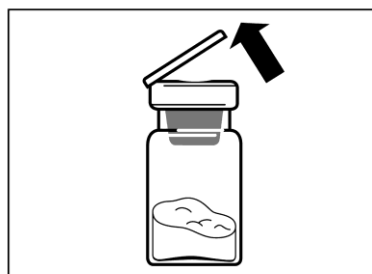
**UPOZORNĚNÍ:** Je nezbytné, aby injekční set v době přípravy dosáhl pokojové teploty. Temperujte set při pokojové teplotě minimálně 30 minut před rekonstitucí. Tato doba však nesmí přesáhnout 24 hodin.

Poznámka: injekční set může být v případě potřeby znovu vložen do chladničky.



## Krok 2

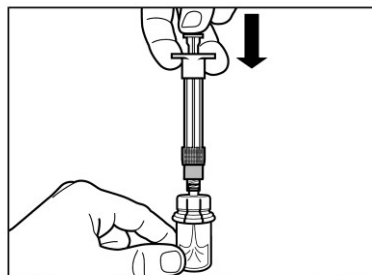
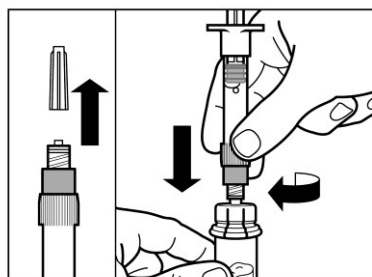
- Z lahvičky sejměte plastickou čepičku a alkoholovým tampónem vydezinfikujte gumovou zátku na lahvičce.
- Sejměte folii z obalu adaptéru, ale **NEVYJÍMEJTE** adaptér lahvičky z obalu.
- Uchopte obal adaptéru, umístěte adaptér na hrdlo lahvičky a zatlačte ho až dolů. Tím dojde k pevnému přichycení na hrdlo lahvičky, což je potvrzeno slyšitelným “cvaknutím”.
- Kolmým pohybem sejměte obal z adaptéru.





### Krok 3

- Sejměte kryt z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem a našroubujte stříkačku na adaptér.
- Pomalu stlačte celý píst dolů, aby došlo k přemístění rozpouštědla do lahvičky.

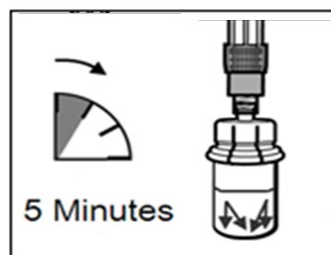


### Krok 4

**UPOZORNĚNÍ:** Je nezbytné ponechat lahvičku stát minimálně 5 minut, abyste zajistil(a), že rozpouštědlo zcela zvlhčí prášek.

Poznámka: Pokud se píst zvedá, jde o normální jev zaviněný mírným přetlakem v lahvičce.

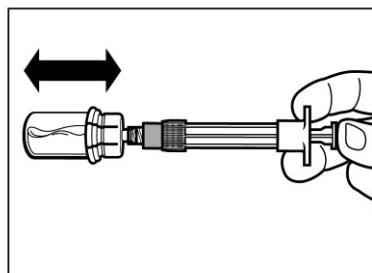
- V této době připravte pacienta k podání injekce.



### Krok 5

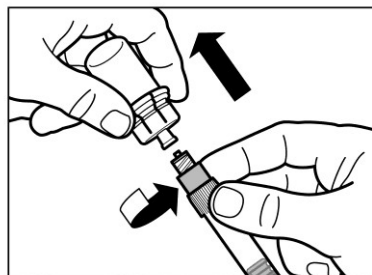
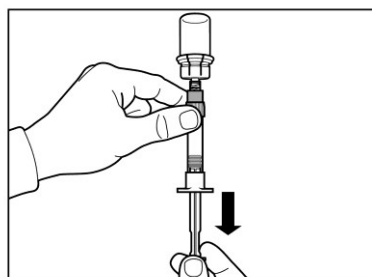
- Po zvlhčení zatlačte celý píst zpátky do injekční stříkačky.

**UPOZORNĚNÍ:** Držte píst stlačený a mírně protřepávejte injekční lahvičku ve vodorovné poloze po dobu minimálně 30 vteřin, aby se prášek v rozpouštědle zcela rozpustil (stejněměrná mléčně zbarvená suspenze). Pokud není prášek kompletně rozpuštěný, protřepávejte mírně dalších 30 vteřin.



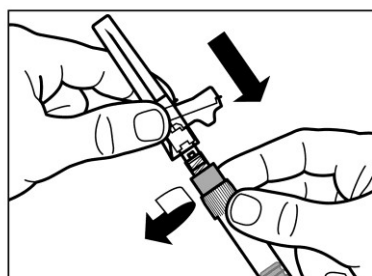
### Krok 6

- Očistěte místo vpichu alkoholovým tampónem.
- Otočte injekční stříkačku a lahvičku dnem vzhůru, pomalu vtáhněte píst a přemístěte celý obsah z lahvičky do stříkačky.
- Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru.

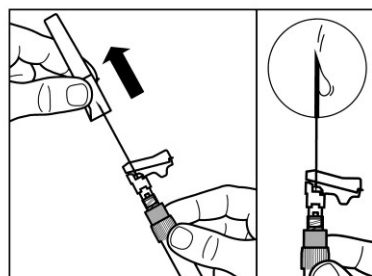


### Krok 7

- Našroubujte bezpečnostní injekční jehlu na stříkačku.
- Jemně zatřepejte stříkačkou, abyste získal(a) rovnoměrně mléčně zbarvenou suspenzi.
- 

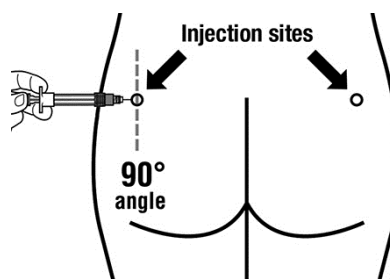


- Odstraňte ochranný kryt z jehly.
- Opatrně klepněte na stříkačku, abyste odstranil(a) všechny viditelné bubliny a vytlačte je ze stříkačky. *Ujistěte se, že místo vpichu nebylo kontaminováno.*
- Rekonstituovaný Sandostatin LAR je nyní připravený pro **okamžité** podání. Jakékoli zpoždění může způsobit sedimentaci.



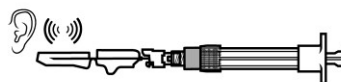
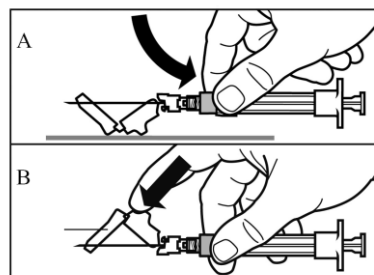
### Krok 8

- Sandostatin LAR se podává pouze hlubokou intramuskulární injekcí, **NIKDY** i.v.
- Vpíchněte jehlu do levého nebo pravého hýžděového svalu pod úhlem 90° k pokožce.
- Pomalu povytáhněte píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla narušena žádná céva (změňte pozici jehly, pokud byla porušena céva).
- Pomalu tlačte píst až do vyprázdnění injekční stříkačky. Vyjměte jehlu z místa aplikace a aktivujte bezpečnostní kryt (podle pokynů v **Kroku 9**).



### Krok 9

- Aktivujte bezpečnostní kryt jehly jedním ze dvou níže uvedených postupů:
  - tlačte sklopnou část bezpečnostního krytu směrem dolů k pevné podložce (obrázek A),
  - tlačte ukazovákem shora na pant (obrázek B).
- Slyšitelné “cvaknutí” potvrzuje řádnou aktivaci.
- Okamžitě zlikvidujte stříkačku (v nádobě na ostré předměty).



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| 56/125/00-C | SANDOSTATIN LAR 20 mg |
| 56/126/00-C | SANDOSTATIN LAR 30 mg |

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. 3. 2000 / 9. 10. 2013

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 7. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).